



ÇUKUROVA MEDICAL STUDENT JOURNAL

ÇUKUROVA TIP ÖĞRENCİ DERGİSİ

2021

CİLT/VOLUME: 1

SAYI/ISSUE

2

ISSN 2791-8491

Çukurova Tıp Öğrenci Dergisi

CİLT/VOLUME 1 | SAYI/NUMBER 2 | 2021



Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesinin Bilimsel Yayın Organıdır ,
Official Publication of Cukurova University Faculty of Medicine



Çukurova Tıp Öğrenci Dergisi
CİLT/VOLUME 1 | SAYI/NUMBER 2 | 2021
ISSN 2791-8491

Sahibi/Owner
Dekan (Dean)
Derya Gümürdülü, MD

Danışman Editör/Consulting Editor
Lut Tamam, MD

Öğrenci Editörü
Student Editor (2021-2023)
İdil Tarikoğulları

Öğrenci Yayın Kurulu
Student Editorial Board (2021-2023)
Duygu Duman
Ahmet Işık
Fırat Ongun
Kayra Baybora Özer
Başak Çolak
Zehra Göksu Ulusoy
Özge Su Aras

Yayın Sekreteri /
Editorial Secretary
Tülay Hanoğlu
Mahmut Şimşekçi

ALTI AYDA BİR ÇIKAR / PUBLISHED BIANUAALLY

YAZIŞMA ADRESİ / CORRESPONDENCE

Ç.Ü.Tıp Fakültesi Yayın ve Dokümantasyon Kurulu Başkanlığı
"Çukurova Tıp Öğrenci Dergisi " 01330 Balcalı-ADANA, TURKEY
E-mail: editor.cutf@gmail.com

WEB ADRESİ / WEB SITE

<https://cutipogr.cu.edu.tr/>

BASILDIĞI YER / PRINTED IN

Çukurova Üniversitesi Basımevi – ADANA



İÇİNDEKİLER / CONTENTS

EDİTÖRDEN/EDITORIAL

Önsöz Forward <i>İdil Tarikoğulları (Editör)</i>	i
---	---

DERLEME/REVIEW

1 COVID-19 aşılarının etkinlikleri ile çocuk ve adölesanlarda, gebeler ve postpartum dönemdeki kadınlarda, ileri yaştaki yetişkinlerde aşı uygulamaları Efficacy of COVID-19 vaccines and vaccination applications in children and adolescents, pregnant and postpartum women, and older adults <i>Özge Su Aras, Ferit Kuşçu</i>	33
2 Gebelik ve doğum sonrası depresyon Pregnancy and postpartum depression <i>Başak Çolak, Fırat Ongun, Özge Su Aras, Mehmet Emin Demirkol</i>	43
3 Bedensel (somatik) belirti bozukluklarına geçmişten günümüze genel bir bakış Overview of somatic symptom disorders from past to present <i>Yasin Hakiki, Cankat Coşkun, Gazi Orkun Ediboğlu, Zeynep Namlı</i>	50
4 Deliryum Delirium <i>Kayra Baybora Özer, Zehra Göksu Ulusoy, İlker Kanlı, Lat Tamam</i>	61
5 Mismatch negativity (uyumsuzluk negatifliği) ve şizofreni Mismatch negativity and schizophrenia <i>Melike Ay, Mahmut Onur Karaytuğ</i>	69
OLGU SUNUMU/CASE REPORT	
6 Klozapin kullanımına bağlı pulmoner emboli olgusu A case of pulmonary embolism due to clozapine use <i>İdil Tarikoğulları, Duygu Duman, Ahmet Işık, Gazi Orkun Ediboğlu, Mehmet Emin Demirkol</i>	74



EDİTÖRDEN / EDITORIAL

Önsöz

Foreword

İdil Tarikoğulları¹ 

¹ Öğrenci Editörü, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Adana, Turkey

Bir işe başlamak kadar sürekliliğini sağlamanın da önemini göz önünde bulundurarak motivasyonumuz yüksek bir şekilde çıkardığımız Çukurova Tıp Öğrenci Dergisi'nin 2. sayısını size sunmanın mutluluğu içerisindeyiz. Yeni sayımızın hazırlık sürecinde belirli bir tema üzerinde çalışmaya karar verip Psikiyatri üzerine çalışmalarımızı yaptık. Dergimizin bu sayısındaki makalelerin büyük bir kısmı psikiyatri ile ilişkili derleme ve olgu sunumlarından oluşturulmuştur.

Bu sayı 5 derleme makalesi, 1 olgu sunumu içeriyor. Çolak ve ark. ülkemizde de yaygınlığı yüksek bir halk sorunu olan gebelik sonrası depresyonu incelediler. Hakiki ve ark. bazı semptomlarla hastaneye başvuran ve yapılan incelemeler sonucunda açıklanacak bir neden bulunamayan, ilk kez DSM-III'te tanımlanan Bedensel belirti bozukluğu'nun geçmişten günümüze sınıflandırılmasını bize açıkladılar. Deliryumun tanısı, epidemiyolojisi, risk faktörleri ve tedavisine Özer ve ark.'nın yazdığı makaleden ulaşabilirsiniz. Ay ve ark. mismatch negativity testini ve toplum sağlığını yakından ilgilendiren şizofreniyi tanıyarak şizofrenide

olası mismatch negativity bulguları hakkında bilgi verdi. Yeni varyantlarıyla hala hayatımızı önemli ölçüde etkileyen pandemi devam ederken Aras ve ark. COVID-19 aşlarının etkinlikleri ile çocuk ve adolesanlarda, gebeler ve postpartum dönemdeki kadınlarda, ileri yaştaki yetişkinlerde aşı uygulamalarını incelediler. Ayrıca bu sayıda dirençli şizofreni tedavisinde kullanılan klozapine bağlı gelişen pulmoner emboli olgusu incelememize ulaşabilirsiniz.

Tıp Fakültesinin zorluğu ve yoğunluğunun yanı sıra zamanını dergimize ayıran Editör Kurulu üyelerimize çok teşekkür ederim. En başından beri bizi hiç yalnız bırakmayan ve tecrübeleriyle bize her zaman yön gösteren Prof. Dr. Lut Tamam'a, yardımları ve katkıları için Doç. Dr. Mehmet Emin Demirkol'a, Dr. Gazi Orkun Ediboğlu'na ve değerli öğretim görevlilerimize teşekkür ederim.

Hazırlık sürecinde bize katkıları bulunduğu kadar, yeni sayımızın okurlarımıza da katkı sağlamasını diliyorum. Gelecek sayıda görüşmek üzere..



DERLEME / REVIEW

COVID-19 aşılarının etkinlikleri ile çocuk ve adölesanlarda, gebeler ve postpartum dönemdeki kadınlarda, ileri yaştaki yetişkinlerde aşı uygulamaları

Efficacy of COVID-19 vaccines and vaccination applications in children and adolescents, pregnant and postpartum women, and older adults

Özge Su Aras¹, Ferit Kuşçu²

¹Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, ²Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, Adana, Turkey

Abstract

COVID-19 (coronavirus disease of 2019) is a disease caused by the virus that was first seen in China in 2019 and later named SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus-2) and caused a pandemic. The disease manifests itself with symptoms of varying severity in individuals. When the social and economic difficulties brought by the pandemic are added, vaccine development studies have been started rapidly since the genome of the virus was isolated in order to protect against this disease. In this article, the efficacy of leading vaccine candidates (BNT162b2, mRNA-1273, Gam-COVID-Vac, Ad26.COV2.S, ChAdOx1 nCoV-19, NVX-CoV2373, CoronaVac) developed against COVID-19 and data on their practice in a number of specific groups such as children and adolescents, pregnant and postpartum women and older adults, are reviewed.

Keywords: COVID-19 vaccines, child, adolescent, pregnant women, aged

Öz

COVID-19 (koronavirüs hastalığı 2019) ilk kez 2019'da Çin'de görülen ve sonradan SARS-CoV-2 (şiddetli akut respiratuvar sendrom koronavirüs-2) olarak adlandırılan virüsün meydana getirdiği ve pandemiye neden olan bir hastalıktır. Bu hastalık bireylerde farklı şiddetteki semptomlarla kendini göstermektedir. Pandeminin getirdiği sosyal ve ekonomik boyuttaki zorluklar da eklenince bu hastalıktan korunmak için virüsün genomu izole edildiğinden itibaren aşı geliştirme çalışmalarına başlanmıştır. Bu makalede COVID-19'a karşı geliştirilen öncü aşı adaylarının (BNT162b2, mRNA-1273, Gam-COVID-Vac, Ad26.COV2.S, ChAdOx1 nCoV-19, NVX-CoV2373, CoronaVac) etkinlikleri ile çocuklar ve adölesanlar, gebe ve postpartum dönemdeki kadınlar, ileri yaştaki yetişkinler olarak birtakım spesifik gruplardaki uygulamalarına ilişkin veriler gözden geçirilmektedir.

Anahtar kelimeler: COVID-19 aşıları, çocuk, adölesan, gebe, ileri yaştaki yetişkin

GİRİŞ

2019'un sonunda Çin'de görülmeye başlanan solunumsal bir hastalık hızla yayılmış ve hastalığın viral kaynaklı olduğu bulunmuştur. Bu hastalık COVID-19 (koronavirüs hastalığı 2019) ve patojeni SARS-CoV-2 (şiddetli akut respiratuvar sendrom koronavirüs-2) olarak adlandırılmıştır. Öksürük, ateş, yorgunluk bu hastalığın yaygın belirtilerindedir. İnsandan insana damlacık yoluyla bulaş ana yayılım

yolu olsa da eller gibi kontamine vücut bölgelerinin gözlere, ağza vs. temasıyla da bulaşabilir¹. Hastalığın klinik seyri, bireyler arasında farklılıklar gösterebilmektedir. Enfeksiyon asemptomatik olabilir; hastalık hafif, orta dereceli, ağır ve kritik şekillerde geçirilebilir. Hafif geçirilen hastalıkta solunumsal sıkıntılar olmaksızın ateş, boğaz ağrısı, kas ağrısı gibi belirtiler görülür. Solunumsal sıkıntılarının artışına bağlı olarak hastalığın derecelendirilmesi yapılmaktadır. Kritik seviyede hastada septik şok ve çoklu organ yetmezliği gibi tablolar görülmektedir².

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Özge Su Aras, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Adana, Turkey

E-mail: ozgesuaras@gmail.com

Geliş tarihi/Received: 25.08.2021 Kabul tarihi/Accepted: 22.11.2021 Çevrimiçi yayın/Published online: 27.12.2021

Pandemi sürecinde aşı geliştirilmesi çalışmalarına ağırlık verilmiştir. Hastalıktan korunmak için kişisel koruyucu ekipman kullanımı, izolasyon gibi yöntemler kullanılmaktadır ancak bu yöntemlerin sosyal hayatı zorlaştırmasından dolayı aşılamayla korunmak umut vadeden bir yaklaşım olarak görülmektedir. Aşıların genel popülasyonda kullanımına dair veriler günden güne artarken spesifik grupların aşılmasına yönelik veriler kısıtlıdır ve aşılama bu gruplarda büyük önem arz ettiğinden araştırmalar yürütülmektedir.

COVID-19 AŞI ETKİNLİKLERİ

Aşı geliştirme çalışmaları üç aşamadan oluşmaktadır. Faz 1 çalışmalarında aşıların güvenliği ve bağışıklık sistemini tetikleyebilmesi test edilmektedir. Faz 2 çalışmalarında daha çok katılımcıyla bağışıklık sisteminin yanıtı değerlendirilmektedir. Faz 3'te ise çalışmalar büyük popülasyonlara genişletilmektedir ve aşının etkinlik yüzdesi belirlenmektedir³.

Aşılarıdaki antijenik hedef SARS-CoV-2'nin yüzeyinde bulunan ve konak hücredeki anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE-2) reseptörlerine bağlanmasını sağlayan yüzey spike proteinidir³. Virüse karşı geliştirilen aşıların kullandığı aşı platformları çeşitlilik göstermektedir. mRNA kullanımı, vektör olarak replikasyon geçiremeyen virüsün kullanımı, adjuvantlı protein kullanımı, canlı atenuye virüs kullanımı, inaktif SARS-CoV-2 kullanımı, vektör olarak inaktif virüs kullanımı, DNA kullanımı gibi teknolojiler SARS-CoV-2'ye karşı geliştirilen aşıların dayandığı platformlardır⁴. Aşılarıdaki etkinlik kriteri, toplumda enfeksiyon ve hastalık gelişimini hangi oranda engellediği ile ilişkilidir. Aşıları birbirleriyle karşılaştırdıkları analiz çalışmalarına girmediği için aralarında kıyaslama yapmak zordur³.

Aşılarıda bağışıklık sisteminin yanıtına bağlı lokal olarak enjeksiyon bölgesinde kızarıklık, şişlik, ağrı; sistemik olarak kırgınlık, ateş, üşüme hissi gibi COVID-19 aşılarına özgü olmayan yan etkiler yaygın olarak görülmektedir⁵. Aşıların uygulanmasından sonra anafilaksi görülmesi oldukça nadirdir ve mekanizması tam olarak belirlenememiştir³.

mRNA aşıları

mRNA bazlı aşı geliştirilmesi görece olarak yeni bir tekniktir. Virüsün spike proteinini kodlayan mRNA izole edilerek ve bazı işlemlerden geçerek aşı yoluyla kişilere enjekte edilmektedir. mRNA'lar konak

hücreye girdiğinde konak hücrenin ribozom, enzim gibi yapılarını kullanarak virüs spike proteinini üretmekte ve vücut hücrelerine bu antijen sunulmaktadır. Bu tekniğin mutasyonlar açısından düşük oranlara sahip olması, az maliyetle yüksek miktarda üretim yapılması gibi avantajları vardır⁶. BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) COVID-19 aşısı ve mRNA-1273 (Moderna) COVID-19 aşısı mRNA aşıları olup COVID-19'a karşı geliştirilen aşıların öncülerindedir.

Pfizer-BioNtech aşısı içinde lipid kapsülle çevrili olarak virüsün mRNA'sı, vücuttaki pH'ı dengelemek için tuzlar ve moleküllerin yapısını korumaya yardımcı olmak için şeker vardır. Bu aşının etkinlik oranı %95'tir. Yirmi bir gün arayla iki doz olarak kas içine yapılmaktadır.

Moderna aşısı benzer yapıyı kullanmakta ve yirmi sekiz gün arayla iki doz olarak kas içine yapılmaktadır. Bu aşının etkinliği %94.1 olarak bulunmuştur³.

Bu teknikle üretilen aşıları için geleneksel saklama koşullarından daha düşük sıcaklıklar gerektiğinden depolama ve lojistik konusunda bazı zorluklar vardır⁴.

Vektör olarak replikasyon geçiremeyen virüsün kullanıldığı aşıları

Aşılarıda replikasyon geçiremeyen virüs vektörlerinin kullanılmasında araştırmacıların birtakım tecrübeleri vardır. Bu vektör virüslerin genomundaki replikasyon genleri genellikle delesyona uğratılmıştır ve yerine spike protein geni yerleştirilmiştir. Vektör virüsler olarak genellikle insan bağışıklık sistemini alarına geçirmesi açısından minimum etkinlikte virüsler seçilmektedir⁴. Gam-COVID-Vac/Sputnik V (Gamaleya Institute) aşısında insan adenovirüsünün iki serotipi vektör olarak kullanılmıştır; kişilere ilk dozda AdV26, ikinci dozda AdV5 vektörlerini içeren formülasyonlar uygulanmaktadır. Sputnik V aşısında kullanılan bu vektörlerin ikisine de bütün şekilde spike proteinini kodlayan gen yerleştirilmiştir⁷. ChAdOx1 nCoV-19/AZD1222 (University of Oxford, AstraZeneca ve Serum Institute of India) şempanze adenovirüsünü, Ad26.COV2.S (Janssen/Johnson & Johnson) COVID-19 aşısı insan adenovirüsünü (AdV26) vektör olarak içermektedir⁴.

Gam-COVID-Vac/Sputnik V aşısı kayda geçen ilk COVID-19 aşısıdır. Başlangıçta, faz 3 çalışmaları başlamadan önce Rusya Federasyonu'nda onay alması aşının etkinliğinin sorgulanmasına neden olsa da etkinliği yapılan faz 3 çalışmasında %91.6 olarak bulunmuştur. Bu aşı yirmi bir gün arayla iki doz olarak

kas içine enjeksiyon şeklinde uygulanmaktadır. Ayrıca yayınlanan faz 3 çalışmasında tek doz aşının da kısmen koruyucu olduğu gösterilmiştir^{8,7}. Bunun üzerine yalnızca ADV26'yı içeren formülasyonun tek doz olarak uygulanmasının etkisini araştıran bir çalışma yapılmıştır ve aşının bu versiyonu "Sputnik Light" olarak adlandırılmıştır. Diğer aşılardan serileri tamamlandıktan sonra Sputnik Light'ın rapel doz olarak kullanımının etkili olacağı gösterilmiştir⁹.

Janssen/Johnson & Johnson aşısı tek doz olarak kas içine yapılmaktadır¹⁰ ancak iki dozun uygulanmasına yönelik çalışmanın yayınlanması beklenmektedir¹¹. Aşının etkinliği faz 3 çalışmasına göre %66.9 bulunmuştur ancak iyileşen COVID-19 hastalarının plazmalarına kıyasla antikor yanıtı az miktarda düşüktür. İkinci dozun yapılmasıyla antikor titrelerinin yüksekliği gösterilmiştir³.

ChAdOx1 nCoV-19/AZD1222 (AstraZeneca, University of Oxford) aşısı %70.4 etkinliğe sahiptir ve sekiz ila on iki hafta aralıklarla iki doz olarak kas içine uygulanması önerilmektedir³. Bu aşı bu makalede tartışılan diğer öncü aşılara kıyasla SARS-CoV-2 varyantlarına verilen bağışıklık yanıtı açısından en endişe verici olmasına rağmen varyantlar toplumda dolaşımında da olsa bu aşının uygulanması önerilmektedir¹².

Adjuvantlı protein aşıları

Bu yöntemin birkaç çeşidi vardır: rekombinant spike protein aşıları, virüs benzeri parçacık aşıları, rekombinant reseptör bağlayıcı domain aşıları. Bu üç yöntemi ayrı ayrı kullanarak geliştirilen SARS-CoV-2'ye yönelik aşı adayları vardır ancak en ileride olan çalışmalardan NVX-CoV2373 (Novavax) öne çıkmaktadır. Bu aşıda adjuvant olarak Matrix-M kullanılmıştır; bu adjuvant, aşının bağışıklık yanıtını artırmaktadır^{4,13}. Faz 3 çalışmasında aşının etkinliği %89.7 olarak bulunmuştur¹⁴. Yirmi bir gün arayla 2 doz olarak kas içine yapılmaktadır³. Birkaç ülkede acil kullanım onayı almıştır¹⁵.

İnaktif aşılar

Bu aşılarda virüs bazı hücrelerde çoğaltılıp sonrasında kimyasal olarak inaktive edilmektedir. Bu tekniğin yalnızca yüksek güvenli laboratuvarlarda gerçekleştirilebiliyor olması fazla miktarda üretim için kısıtlama getirmektedir. Bu aşılardan uygulandığı kişilerde virüsün yalnız spike proteinine değil diğer bölümlerine de antikor geliştiği görülmektedir. CoronaVac (Sinovac) aşısı bu teknikte geliştirilen

aşılarındandır⁴. Bu aşı alüminyum hidroksit adjuvantı içermektedir. Yirmi sekiz gün arayla iki doz olarak kas içine yapılmaktadır. Aşının etkinliği %83.5'tir ancak farklı ülkelerde yapılan çalışmalarda farklı oranlar bulunduğu belgelenmiştir³.

ÇOCUKLAR VE ADÖLESANLARDA COVID-19 AŞI UYGULAMALARI

Çocuklar da yetişkinler gibi COVID-19 açısından risk altındadır. Bir meta-analiz çalışmasında çocukların yarısının hastalığı asemptomatik ve hafif, diğer yarısının orta derecede geçirdiği tespit edilmiştir. Çocuklar arasında yaygın semptomlar ateş ve öksürük olarak bulunmuştur. Bir yaş altındaki bebeklerde kritik hastalığın görece yüksek görülme sıklığı önemlidir¹⁶.

Enfekte çocuk ve adölesanlarla yapılan bir çalışmada SARS-CoV-2 nedeniyle hastaneye yatırılma olasılığı, bir yaşından küçük çocuklar ile 15 yaşından büyük adölesan ve genç yetişkinlerde daha fazla oranda bulunmuştur. Durumu kritik olan hastalarda ise adölesan ve genç yetişkinlerin oranı daha fazladır¹⁷. Çocuklarda COVID-19 yetişkinlere nazaran daha hafif geçmektedir buna rağmen çocuklarda önceden olan sağlık problemleriyle hastalığı ağır geçirmeleri ve multisistem enflamatuvar sendrom (MIS-C) görülebilmesi sebebiyle çocukların aşılama önemli bir konudur³. Ayrıca SARS-CoV-2 varyantları diğer bireyleri olduğu gibi çocukları da farklı şekilde etkilemektedir.

Çoğu aşı için pediyatrik klinik deneyler aşılardan geliştirilmesi sürecindeki faz 2'de başlamaktadır ancak COVID-19 aşı çalışmalarında çocuklar öncelikle kapsam dışı bırakılmıştır. Çocukların vücut büyüklüğü, yağ dağılımı, kas kütlesi gibi farklılıkları çocuklarda kullanılan dozajı etkileyebilir. Çocuklarda güvenlik ve reaktogenisiteyle ilgili veriler saptandığında aşı uygulanan çocukların yaşı düşecek ve aşının dozu, yetişkinlere uygulanan doza doğru yaklaşacaktır¹⁸. Pfizer-BioNtech mRNA aşısının faz 3 klinik denemeleri 12 yaş üstündeki adölesanları kapsayacak biçimde¹⁹ ve ilerleyen dönemde 5-11 yaş aralığındaki çocuklara yönelik olarak genişletilmiştir²⁰. Gam-COVID-Vac/Sputnik V aşısının dozajı olarak beşte biri olan versiyonu "Sputnik M" aşısının da 12-17 yaş aralığındaki adölesanlarda kullanımı için klinik deneyler yapılmıştır²¹.

Çocukların şiddetli akut respiratuvar sendrom koronavirüs-2 (SARS-CoV-2) yayılımındaki rollerine gereken önem atfedilmemiştir²². Aşılamanın direkt ve

toplumsal virüs yayılımına etkisinden (indirekt etki) dolayı çocuklar üzerinde çalışmalar yürütülmektedir. Çocuklarda kullanılacak COVID-19 aşılarının indirekt etkiyle, virüs yayılımın azaltılmasında etkin olduğunun kanıtlanması gerekmektedir. Maalesef mevcut aşı deneylerinden hiçbirisi virüs enfeksiyonunu azaltmayı hedef olarak belirlememiştir, daha çok COVID-19'u daha hafif geçirmeye ve COVID-19 kaynaklı hastaneye yatışları azaltmaya yöneliktir¹⁸.

Bazı araştırmacılar doğal SARS-CoV-2 enfeksiyonuna bağlı multisistem enflamatuvar sendromun (MIS-C) bağışıklık sistemi aracılı patogenezi hipotezine dayanarak COVID-19 aşısı uygulanan çocuklarda multisistem enflamatuvar sendrom (MIS-C) gelişebileceği tahmininde bulunmaktadır²³. Etkili bir COVID-19 aşısı SARS-CoV-2 enfeksiyonunu muhtemel olarak önleyeceğinden MIS-C'yi de önleyecektir. Lisans sonrası aşı güvenlik takip sistemlerinden MIS-C'nin COVID-19 aşısının yan etkisi olup olmadığı ile ilgili veriler toplanması önemlidir¹⁸.

Pfizer-BioNtech aşısının çalışmalarından elde edilen veriler paylaşılmıştır. On iki ila on beş yaşları arasındaki adölesanlarda Pfizer-BioNtech aşısının etkinlik oranı %100 olarak bulunmuştur ve ayrıca 12 ila 15 yaş arasındaki adölesanlardaki antikor titresinin 16 ila 25 yaş arasındakilere göre daha yüksek olduğu gözlenmiştir²⁴. Beş ila on bir yaşları arasındaki çocuklarda yapılan çalışmada aşının etkinliği %90.7 bulunmuştur ve bu yaş aralığında da kullanım güvenlidir. Beş ila on bir yaş aralığındaki çocuklara kilolarından bağımsız olarak uygulanan doz yetişkin dozdaki farklıdır²⁰. Yan etki olarak adölesanlarda oldukça nadir olarak miyokardit görülmüştür ancak bu durum aşılama taredüt yaratacak boyutta değildir²⁵. ABD'deki Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri (*Centers for Disease Control and Prevention-“CDC”*) beş yaş ve üstü çocuklara COVID-19 aşısı uygulanmasını önermektedir. Beş yaş ve üstündeki çocuklar bazı ülkelerde Pfizer-BioNtech COVID-19 aşısını olabilmektedirler²⁶.

Sputnik M aşısının 12-17 yaşları arasındaki adölesanlarda kullanımı Rusya Federasyonu'nda onaylanmıştır. Bu aşı da Sputnik V gibi iki doz olarak yirmi bir gün arayla uygulanmaktadır²⁷. Diğer aşılarda çocuklara uygulanması için çalışmalar devam etmektedir.

Ayrıca COVID-19 pandemisinden dolayı toplu aşı kampanyalarının kesintiye uğraması rutin çocukluk aşılarının uygulanmasının düşüşüne yönelik endişe

duyulmasına sebep olmuştur. ABD'de 5-18 aylık bebeklerde çocukluk aşılarının uygulanma oranı geçmiş yıllardaki aynı ayın uygulanma oranından oldukça düşük bulunmuştur²⁸. Afrika'daysa rutin aşılamanın kesintiye uğraması çocukları ve aileleri açısından COVID-19'a kıyasla kızamıktan ölümü daha büyük bir risk haline getirmiştir²⁹.

GEBE VE POSTPARTUM DÖNEMDE COVID-19 AŞI UYGULAMALARI

Çok sayıda gebe SARS-CoV-2 enfeksiyonunu asemptomatik olarak geçirmektedir ancak asemptomatik olanların oranı tam bilinmemektedir². COVID-19 geçiren gebe ve yakın geçmişte gebe olan kadınların, reproduktif dönemdeki gebe olmayan kadınlarla kıyaslandığında semptom gösterme ihtimallerinin daha düşük olduğu bulunmuştur ancak gebe kadınlarda görülen semptomlar gebe olmayanlara göre daha şiddetlidir. Gebe ve yakın geçmişte gebe olan kadınlarda yoğun bakıma alınma, invazif ventilasyon, ekstrakorporeal membran oksijenasyonu ihtiyacı gibi COVID-19 komplikasyonları sebebiyle oluşan durumlar ise reproduktif dönemdeki gebe olmayan kadınlara oranla daha çok meydana gelmektedir^{30,31}. Özellikle gebenin başka sağlık sorunları da varsa komplikasyonların ortaya çıkma riski artmaktadır. Bu sebeple gebelerin aşılama önemlidir. Uluslararası Jinekoloji ve Obstetrik Federasyonu (*International Federation of Gynecology and Obstetrics*) gebelere COVID-19 aşısının uygulanmasını önermektedir³².

COVID-19'dan korunmak için geliştirilen aşı çalışmalarında başlangıçta gebe ve emziren kişiler kapsam dışında tutulmuştur. Uzmanlar, COVID-19 aşılarında kullanılan platformların çalışma prensibine bakıldığında gebeler, fetüs, anne sütü ile beslenen yenidoğanlar için gebe ve emziren kişilerin aşılama riski teşkil etmeyeceğini düşünmektedir³³. Aşılama gebelerden elde edilen veriler aşılama endişe verici yan etkileri olmadığını göstermiştir³⁴ ve maternal bağışıklık yanıtının olduğunu kanıtlamıştır. Bu çalışmalarda maternal aşılama sonrasında maternal antikorların plasenta yoluyla ve anne sütüne geçerek yenidoğana SARS-CoV-2'ye karşı pasif bağışıklık sağladığı görülmüştür². Bir çalışmada çoğunlukla mRNA aşı (Pfizer-BioNtech ve Moderna aşıları) uygulamasıyla oluşan bağışıklık yanıtının gebeler, emziren ve gebe olmayan kadınlarda birbirine yakın olduğu gösterilmiştir³⁵. Ayrıca gebelikte aşılamayla oluşan antikor titrelerinin SARS-CoV-2 enfeksiyonu sonucu oluşan

antikor titrelerinden yüksek olduğu bulunmuştur. Ek olarak gebe ve gebe olmayan aşılanmış bireyler SARS-CoV-2 varyantlarına karşı çapraz reaksiyon gösteren bağışıklık yanıtları geliştirmişlerdir².

Bir çalışmada, sık görülen lokal ve sistemik yan etkilerden, çoğu üçüncü trimesterde aşılanan katılımcılar arasında enjeksiyon bölgesindeki ağrı gebe kadınlarda gebe olmayanlara kıyasla daha yaygın iken diğer yan etkiler gebelerde daha az görülmüştür. Direkt olarak kıyaslamak mümkün olmasa da COVID-19'a karşı aşılanan gebe kişilerdeki olumsuz gebelik ve neonatal sonuçların oranları COVID-19 pandemisinden önce gebelerle yürütülen çalışmalarda kiyle benzerlik göstermektedir. İlk ulaşılan bulgular, COVID-19 mRNA aşısı olan gebelerde düşük yapma, konjenital anomaliler, ölü doğum gibi olayların aşılanmayla arasında ilişki olmadığını göstermiştir³⁴. Daha sonra yapılan daha ileri araştırmalar da aynı yönde bulgular vermiştir.

Sinovac-CoronaVac'ın gebe kişilerde uygulanmasıyla ilgili mevcut veriler yetersizdir. Ancak hayvan deneyleri, gebelikte zararlı etkisi olduğunu göstermemiştir. Bu aşı, gebelerdeki kullanım için güvenli ve diğer aşılarla da rutin olarak kullanılan bir adjuvant içermektedir. Geçmişte elde edilen tecrübelerle dayanarak Sinovac-CoronaVac'ın gebelerdeki etkinliğinin aynı yaştaki gebe olmayan kadınlardaki gözlemlenen etkinlikle hemen hemen aynı olması beklenmektedir. Dünya Sağlık Örgütü (*World Health Organization-“WHO”*) gebelere aşıyla ilgili genel bilgiler verilerek ve aşılanmanın sonuçlarını aşılanmanın getireceği risklerle karşılaştırılarak gebe kadınlara Sinovac-CoronaVac'ın uygulanmasını önermektedir. Ayrıca WHO aşılanma dolayısıyla gebeliğin ertelenmesini önermemektedir³⁶.

Novavax COVID-19 aşısı içinse genel anlamda rekombinant protein aşılarının gebelikte kullanımının güvenli olduğu söylenebilir ancak aşısındaki adjuvantın gebelikteki etkisine yönelik yeterli veri bulunmamaktadır³². Sputnik V aşısının gebelere uygulanmasına ilişkin yeterli veri bulunmamaktadır. Preklinik çalışmalarda olumsuz bir sonuçta rastlanmamıştır. Bu aşının kullanım kılavuzunda yalnızca yarar risk analizi yapıldığı zaman yararları ön planda olduğu durumda aşının uygulanması yönünde karar verilebileceği belirtilmektedir³⁷. ChadOx1 nCoV-19/AZD1222 (AstraZeneca aşısı) ve Ad26.COV2.S (Janssen/Johnson & Johnson aşısı) uygulamalarından sonra trombositopeniye bağlı tromboz görülen nadir vakalar bildirilmiştir. Bu yan etkinin kadınlarda erkeklere oranla daha yüksek

oranda gözlemlendiği saptanmıştır. Janssen aşısı trombositopeniye birlikte seyreden tromboz açısından oldukça küçük bir riske sahiptir. Çalışmalarda bu yan etkinin görüldüğü 18-59 yaşları arasındaki kadınlardan 30-59 yaş aralığında daha yaygın olduğu belirlenmiştir. Bu olay aşılanmadan sonra iki haftaya kadar görülebilmektedir. AstraZeneca aşısında da trombositopeniye seyreden tromboz şeklinde yan etki oldukça düşük orandadır. Bu yan etki AstraZeneca aşısında genel olarak birinci dozun uygulanmasını müteakip iki hafta içerisinde görülmesine rağmen iki haftadan daha sonra görüldüğü de rapor edilmiştir. Altmış yaş altı kadınlar daha fazla risk altındadır. Bu sebeple eğer bir mRNA aşısı (Pfizer-BioNTech-BNT162b2, Moderna-mRNA-1273) veya diğer aşılar mevcutsa gebeler ve postpartum dönemdeki kadınlar bu aşıları seçebilirler ancak eğer bu aşılar çeşitli sebeplerden dolayı uygulanmaya elverişli değilse aşılanmadan bütünüyle kaçınma yerine diğer aşıların seçilmesi önerilmektedir^{2,3}. Hem Janssen aşısı hem de AstraZeneca aşısı uygulanmasından sonra nefes darlığı, bacaklarda ödem, göğüs ağrısı, enjeksiyon alanının yakınında peteşiler oluşması gibi durumlar olursa hastaların hemen bir sağlık kuruluşuna başvurmaları gerektiği söylenmelidir³⁸.

Gebede ve fetüste aşının reaktijenitesinden dolayı oluşan riskler COVID-19'un kendisinden dolayı oluşan risklerle karşılaştırıldığı zaman, yapılan kontrollü çalışmalar ile gebelikte aşılanma sonrası izlemler sonucunda aşılanmanın gebeliğin her evresinde yapılabileceği ortaya konmuştur^{39,40}.

COVID-19 aşıları gebelikte boğmaca ve influenza gibi rutin aşıların veya yara sonrası tetanoz aşısının enjeksiyonuyla eş zamanlı yapılabilir⁴⁰. Kan uyumsuzluğuna karşı uygulamaların COVID-19 aşısına karşı bağışıklık yanıtına etkisi olmadığından aşının zamanlaması standart protokollere göre belirlenebilir. Eğer bir birey iki doz içeren COVID-19 aşısı serisinden ilk dozu aldıktan sonra gebe olursa ikinci doz, gebe olmayan kişiler için belirlenen zamana uygun olarak yapılmalıdır². In vitro fertilizasyon tedavisi sürecinde COVID-19 aşıları uygulanabilir ancak aşı uygulamasıyla in vitro fertilizasyon tedavisinin bazı basamaklarının gerçekleştirilmesi arasına birkaç gün konulmalıdır⁴⁰.

Anneden bebeğe doğum sonrası SARS-CoV-2 geçmesi çok sık değildir ancak aşılanmış annelerde bu geçiş oranı daha da düşmektedir. Anne ve bebek arasındaki ten tene temas önemli olduğundan COVID-19 geçiren annelerin de temastan

kaçınmamaları önemlidir. Bu annelerin emzirmeye devam etmesi sorun teşkil etmemektedir. Postpartum dönemde bebeğini emzirip emzirmemesinden bağımsız olarak annelere COVID-19 aşılarının uygulanması önerilmektedir. Maternal aşı uygulanmasının yenidoğanlara herhangi bir olumsuz etkisi gösterilmemiştir, tersine anne sütüyle yenidoğanda pasif bağışıklık sağlanmaktadır. Yenidoğanlara uygulanabilecek bir aşı bu dönemde mevcut değildir^{41,32}. Sputnik V aşısının diğer aşılarından farklı olarak anne sütü veren kadınlarda uygulanmaması gerektiği gözden kaçırılmamalıdır³⁷.

İLERİ YAŞTAKİ YETİŞKİNLERDE COVID-19 AŞI UYGULAMALARI

İleri yaştaki yetişkinler COVID-19 pandemisinden en çok etkilenen gruplardan biri olmuştur. Altmış beş yaş ve üstündeki yetişkinler COVID-19'u şiddetli geçirme açısından yüksek risk altındayken seksen beş yaş ve üstü yetişkinlerde risk daha da artmaktadır. Takip edilen ileri yaştaki kişilerin ortalama yaşının 70 olduğu bir çalışmada en çok görülen COVID-19 semptomları nefes darlığı, ateş ve öksürük olarak bulunmuştur. Hipertansiyon, kardiyovasküler hastalıklar, diyabet, kronik böbrek hastalığı gibi komorbiditelerin olduğu ileri yaştaki kişilerde mortalite riski yükselmektedir. COVID-19 kaynaklı ölümlerin %80'i 65 yaş ve üstü kişilerde gözlenmiştir^{42,43}. Bu grupta hastalığın şiddetli seyretmesinden dolayı ülkelerde koruma amaçlı bu gruba yönelik sosyal kısıtlamalar getirilmiştir, bu durum hem günlük hayatlarını değiştirmiş hem COVID-19 dışı akut ve kronik hastalıkları açısından medikal destek almalarını bazı durumlarda kesintiye uğratmış hem de yakın çevrelerindeki insanlardan izole olmaları sebebiyle mental sağlıklarını olumsuz etkilemiştir⁴⁴. Bu sebeplerle ileri yaşlardaki kişiler aşıların uygulanmasındaki öncelikli gruplardan biri olarak belirlenmiştir. Ancak altta yatan sağlık sorunlarının olması bu kişilerde aşıların uygulanması konusunda endişeleri beraberinde getirmektedir. Aşıların faz 2 ve 3 çalışmalarına ileri yaştaki kişilerin de katılması sağlanmıştır.

Çalışmalarda ileri yaştaki yetişkinlere hizmet veren huzurevlerinde aynı bölgelerde bulunan kurumların bazılarında aşı uygulanıp bazılarında uygulama ertelenmiştir. Aşı uygulanan kurumlarda hem huzurevi sakinleri hem de çalışanları arasında yeni COVID-19 vakası görülme oranı daha düşük bulunmuştur⁴⁵. Pfizer-BioNtech aşısında faz 1-2 çalışmalarını 18-85 yaşları arasındaki bireylerde

yapılmıştır. Faz 3 çalışmasında katılımcıların %40'ı 56 ile 84 yaşları arasındadır. Bağışıklık yanıtı 65 yaş ve üstü bireylerde diğer kişilere göre daha az olmasına rağmen benzer değerlerdedir. Komorbiditeye sahip 65 yaş ve üstü kişilerde aşı etkinliği %91.7 bulunmuştur. Yan etkiler bu kişilerde daha az yaygındır^{3,5}.

ABD'de Bağışıklama Uygulamaları Danışma Komitesi (*Advisory Committee on Immunization Practices-“ACIP”*), Moderna aşısının eldeki verilere göre 18 yaş ve üstü kişilere uygulanmasını önermektedir. Moderna aşısı tüm yaş gruplarında ve altta yatan sağlık problemi olan kişiler arasında yüksek etkinliğe sahip olup eldeki verilere göre bu gruplarda kullanımı güvenlidir. Moderna aşısının lokal ve sistemik yan etkileri ileri yaştaki yetişkinlerde, daha genç yetişkinlere kıyasla daha az görülmesine rağmen yine de yaygındır. Bu aşının sistemik yan etkileri 18-64 yaşları arasındaki kişilerde 65 yaş ve üstü kişilere göre daha şiddetli gözlenmiştir^{3,46}.

Janssen aşısının klinik çalışmalarına 18-85 yaş aralığındaki yetişkinler katılmıştır³. On sekiz ila elli dokuz yaş arasındaki kişilerle karşılaştırıldığında 60 yaş ve üstündekilerde yan etkiler daha az yaygındır. Trombositopeniye bağlı tromboz 18-49 yaşları arasındaki kadınlarda bir milyonda 7 oranında görülmektedir, 50 yaş üstünde bu oran düşmektedir⁴⁷.

AstraZeneca COVID-19 aşısında şempanze adenovirüsünün kullanılması insan adenovirüslerine karşı bağışıklık yanıtı halihazırda mevcut olabileceğinden tercih edilmiştir, bu durum ileri yaşlardaki kişilerin hayatları boyunca daha fazla patojene maruz kalması açısından önem teşkil etmektedir⁶. Bu aşı ileri yaştaki yetişkinlerde (56 yaş ve üstü), diğer yetişkinlerle benzer etkinlik aktiviteleri göstermiştir ancak karşılaştırılan yaş gruplarında yaş arttıkça lokal ve sistemik yan etkilerin görülme sıklığı azalmaktadır⁴⁸. AstraZeneca aşısında trombositopeniye birlikte seyreden tromboz 60 yaş altındaki kadınlarda daha olasılıkla görüldüğünden bazı ülkelerde bu aşının kullanımı belli bir yaşın üstündeki kişilerle sınırlandırılmıştır.

Sputnik V aşısının etkinliği, alt grup olarak 60 yaş üstü kişiler ele alındığında %91.8 olarak bulunmuştur⁷. Aşının uygulamasından sonra 60 yaş ve üstü kişilerde kısa dönemli yan etkiler açısından aşının iyi tolere edilebilir olduğu ve aşıların güvenli olduğu elde edilen sonuçlar arasındadır^{7,49}. Arjantin'de 60 yaş ve üstü kişilerin katıldığı bir çalışmada, AstraZeneca ve Sputnik V aşılarının uygulanmasından sonra takipte

COVID-19 enfeksiyonu görülmesine ilişkin karşılaştırma yapıldığında önemli bir fark olmadığı bulunmuştur⁵⁰. Sputnik Light aşısının da 65 yaş ve üstü kişilerde uygulanması etkili olabilir⁹.

Novavax aşısının faz 3 çalışmaları 18-84 yaşları arasındaki kişilerde yapılmış, etkinlik yüzdesine bu çalışmalar neticesinde ulaşılmıştır; şiddetli yan etkilerin görülme olasılığı çok düşük ve plasebo grubuyla benzer oranda bulunmuştur. Sinovac-CoronaVac aşısı 60 yaş ve üstü kişilere uygulanması açısından güvenli ve etkilidir³ ancak bir çalışmada 70 yaş üstü yetişkinlerdeki etkinliğinin daha düşük olduğu gösterilmiştir⁵¹.

COVID-19 aşılara karşı vücuttaki bağışıklık yanıtının ne kadar sürdüğü bilinmediğinden bu aşılarda grip aşısı gibi her yıl yapılmasının gerekip gerekmeyeceği şu aşamada belirsizdir. Bu durum ileri yaştaki yetişkinlerde bağışıklık sistemlerinin zayıf olması ve COVID-19'u ağır geçirmelerinden dolayı daha da önem kazanmaktadır⁵². Rapel dozların bağışıklık yanıtı üzerindeki etkisi gösterilince ülkeler bazı aşılarda kendi serilerinin tamamlanmasından sonra rapel dozlarının yapılmasına yönelik uygulamalara başlamıştır.

SONUÇ

Klinik çalışmalardan elde edilen veriler COVID-19'a karşı farklı platformlar kullanılarak geliştirilen aşılarda, hastalığın bireylerin sağlığı üzerindeki olumsuz etkisini azaltmak yönünde etkili olduğunu göstermektedir. Bu öncü aşılarda şiddetli yan etki meydana getirme olasılıkları oldukça düşüktür.

COVID-19 çocuklarda daha hafif geçmesine rağmen bazı çocuklar kronik hastalıkları ve sağlık durumları sebebiyle daha ağır geçirmektedir. Ayrıca çocuklar virüs yayılımında rol oynamaktadır. Pandemi çocukların eğitimi, sosyal gelişimi gibi alanları da etkilemektedir. Bu sebepler bir araya getirildiğinde çocukların aşılmasına bir an önce başlanması gerekmektedir. Mevcut aşılardan BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) COVID-19 aşısının beş yaşından büyük çocuk ve adölesanlarda kullanımı güvenli ve etkili bulunmuştur ve bazı ülkelerde kullanım onayı almıştır. Gam-COVID-Vac /Sputnik V aşısının dozajı azaltılmış bir versiyonu olan Sputnik M aşısı da 12-17 yaşları arasındaki adölesanlarda kullanılmak üzere Rusya Federasyonu'nda onay almıştır. Çocuklar ve adölesanlarda aşılarda etkinliği ve güvenliğine yönelik çalışmalar devam etmektedir.

Gebelerde ve postpartum dönemdeki kişilerde halihazırda aşı uygulamaları devam etmektedir. ChAdOx1 nCoV-19 (AstraZeneca) aşısı ve Ad26.COV2.S (Janssen) aşısı uygulanmasından sonra trombositopeniye bağlı tromboz çok düşük oranlarda görülebildiğinden eğer mümkünse mRNA aşıları [BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) ve mRNA-1273 (Moderna) aşıları] veya diğer aşılarda (CoronaVac gibi) tercih edilmelidir. Ancak ulaşım mümkün değilse yarar zarar analizine göre AstraZeneca aşısı veya Janssen aşısı da uygulanabilir. NVX-CoV2373 (Novavax)'ın gebelerde kullanımına ilişkin yeterli veri bulunmamaktadır. Aynı şekilde Gam-COVID-Vac/Sputnik V aşısının gebelerde kullanımı için yeterli klinik veri elde edilememiştir ve gebelere yararlı görülen hallerde uygulanabileceği belirtilmiştir. Sputnik V aşısının postpartum dönemde anne sütü veren kadınlara uygulanmaması önerilmektedir.

Gebelere aşılarda olası ve belirsiz riskleri anlatılmalı ve aşılama planlanmalıdır. Gebelerin aşılmasından sonra dikkatli takip sistemleri aracılığıyla gözlem yapılarak veri toplanmalıdır. Postpartum dönemdeki kadınlarda aşılarda hem kendilerinde hem de anne sütü aracılığıyla infantlarda SARS-CoV-2'ye karşı bağışıklık oluşumunu sağladığı için uygulanmalıdır, ayrıca anne sütü veren kadınlarda Sputnik V aşısına dair hariç tutma göz önüne alınmalıdır.

Ele alınan öncü aşılarda ileri yaştaki yetişkinlerde kullanım konusunda şiddetli yan etki risklerine sahip değildir ve yüksek etkinlik oranları göstermektedir. İleri yaştaki kişilerde aşı uygulanması ve hangi aşının uygulanacağı bireysel riskler de göz önüne alınarak sağlık personelleri danışmanlığında karar verilmelidir. Spesifik gruplarda aşılarda uygulanmasına ilişkin çalışmalar devam etmektedir.

KAYNAKLAR

1. McIntosh K. COVID-19: Epidemiology, virology, and prevention. <https://www.uptodate.com/contents/covid-19-epidemiology-virology-and-prevention> (accessed Dec 2021).
2. Berghella V, Hughes B. COVID-19: Pregnancy issues and antenatal care. <https://www.uptodate.com/contents/covid-19-pregnancy-issues-and-antenatal-care> (accessed Dec 2021).
3. Edwards KM, Orenstein WA. COVID-19: Vaccines to prevent SARS-CoV-2 infection. <https://www.uptodate.com/contents/covid-19-vaccines-to-prevent-sars-cov-2-infection> (accessed Dec 2021).

4. Krammer F. SARS-CoV-2 vaccines in development. *Nature*. 2020;586:516-27.
5. Menni C, Klaser K, May A, Polidori L, Capdevila J, Louca P et al. Vaccine side-effects and SARS-CoV-2 infection after vaccination in users of the COVID Symptom Study app in the UK: a prospective observational study. *Lancet Infect Dis*. 2021;21:939-49.
6. Soiza RL, Scicluna C, Thomson EC. Efficacy and safety of COVID-19 vaccines in older people. *Age Ageing*. 2021;50:279-83.
7. Logunov DY, Dolzhikova IV, Shcheblyakov DV, Tikhvatulin AI, Zubkova OV, Dzharullaeva AS et al. Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia. *Lancet*. 2021;397:671-81. Erratum in: *Lancet*. 2021;397:670.
8. Mishra SK, Tripathi T. One year update on the COVID-19 pandemic: Where are we now? *Acta Trop*. 2021;214:105778.
9. Tikhvatulin AI, Dolzhikova IV, Shcheblyakov DV, Zubkova OV, Dzharullaeva AS, Kovyshina AV et al. An open, non-randomised, phase 1/2 trial on the safety, tolerability, and immunogenicity of single-dose vaccine "Sputnik Light" for prevention of coronavirus infection in healthy adults. *Lancet Reg Health Eur*. 2021;11:100241.
10. Sadoff J, Le Gars M, Shukarev G, Heerwegh D, Truyers C, de Groot AM et al. Interim results of a Phase 1-2a Trial of Ad26.COV2.S Covid-19 vaccine. *N Engl J Med*. 2021;384:1824-35.
11. Johnson & Johnson. Johnson & Johnson announces real-world evidence and phase 3 data confirming strong and long-lasting protection of single-shot COVID-19 vaccine in the U.S. <https://www.jnj.com/johnson-johnson-announces-real-world-evidence-and-phase-3-data-confirming-strong-and-long-lasting-protection-of-single-shot-covid-19-vaccine-in-the-u-s> (accessed Dec 2021).
12. Planas D, Veyer D, Baidaliuk A, Staropoli I, Guivel-Benhassine F, Rajah MM et al. Reduced sensitivity of SARS-CoV-2 variant Delta to antibody neutralization. *Nature*. 2021;596:276-80.
13. Soleimanpour S, Yaghoubi A. COVID-19 vaccine: where are we now and where should we go? *Expert Rev Vaccines*. 2021;20:23-44.
14. Heath PT, Galiza EP, Baxter DN, Boffito M, Browne D, Burns F et al. Safety and Efficacy of NVX-CoV2373 Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med*. 2021;385:1172-83.
15. New York Times: Coronavirus Vaccine Tracker (Zimmer C, Corum J, Wee S, Kristoffersen M). *New York Times*, Dec 13, 2021.
16. Cui X, Zhao Z, Zhang T, Guo W, Guo W, Zheng J et al. A systematic review and meta-analysis of children with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *J Med Virol*. 2021;93:1057-69.
17. DeBiasi RL, Song X, Delaney M, Bell M, Smith K, Pershad J et al. Severe Coronavirus Disease-2019 in children and young adults in the Washington, DC, Metropolitan Region. *J Pediatr*. 2020;223:199-203.e1.
18. Kamidani S, Rostad CA, Anderson EJ. COVID-19 vaccine development: a pediatric perspective. *Curr Opin Pediatr*. 2021;33:144-51.
19. Hause AM, Gee J, Baggs J, Abara WE, Marquez P, Thompson D et al. COVID-19 Vaccine Safety in Adolescents Aged 12-17 Years - United States, December 14, 2020-July 16, 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2021;70:1053-8.
20. Walter EB, Talaat KR, Sabharwal C, Gurtman A, Lockhart S, Paulsen GC et al. Evaluation of the BNT162b2 Covid-19 Vaccine in Children 5 to 11 Years of Age. *N Engl J Med*. 2021:NEJMoa2116298.
21. The Russian News Agency TASS: Trials show new COVID-19 vaccine for teenagers safe, says Moscow deputy mayor (editorial). *The Russian News Agency TASS*, Nov 19, 2021.
22. Anderson EJ, Campbell JD, Creech CB, Frenck R, Kamidani S, Munoz FM et al. Warp speed for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) vaccines: why are children stuck in neutral? *Clin Infect Dis*. 2021;73:336-40.
23. Feldstein LR, Rose EB, Horwitz SM, Collins JP, Newhams MM, Son MBF et al. Multisystem inflammatory syndrome in U.S. children and adolescents. *N Engl J Med*. 2020;383:334-46.
24. Frenck RW Jr, Klein NP, Kitchin N, Gurtman A, Absalon J, Lockhart S et al. Safety, immunogenicity, and efficacy of the BNT162b2 Covid-19 vaccine in adolescents. *N Engl J Med*. 2021;385:239-50.
25. Haaf P, Kuster GM, Mueller C, Berger CT, Monney P, Burger P et al. The very low risk of myocarditis and pericarditis after mRNA COVID-19 vaccination should not discourage vaccination. *Swiss Med Wkly*. 2021;151:w30087.
26. United States Centers for Disease Control and Prevention. COVID-19 vaccines for children and teens. https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/recommendations/children-teens.html?CDC_AA_refVal=https%3A%2F%2Fwww.cdc.gov%2Fcoronavirus%2F2019-ncov%2Fvaccines%2Frecommendations%2Fadolescents.html (accessed Dec 2021).
27. The Russian News Agency TASS: Russian official warns against forcing parents to get kids vaccinated against COVID-19 (editorial). *The Russian News Agency TASS*, Dec 6, 2021.
28. Eberhardt CS, Siegrist CA. Is there a role for childhood vaccination against COVID-19? *Pediatr Allergy Immunol*. 2021;32:9-16.
29. Abbas K, Procter SR, van Zandvoort K, Clark A, Funk S, Mengistu T et al. Routine childhood immunisation during the COVID-19 pandemic in Africa: a benefit-risk analysis of health benefits versus

- excess risk of SARS-CoV-2 infection. *Lancet Glob Health*. 2020;8:e1264-72.
30. Allotey J, Stallings E, Bonet M, Yap M, Chatterjee S, Kew T et al. Clinical manifestations, risk factors, and maternal and perinatal outcomes of coronavirus disease 2019 in pregnancy: living systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2020;370:m3320.
 31. United States Centers for Disease Control and Prevention. COVID-19 vaccines while pregnant or breastfeeding. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/recommendations/pregnancy.html> (accessed Dec 2021).
 32. Kalafat E, O'Brien P, Heath PT, Le Doare K, von Dadelszen P, Magee L et al. Benefits and potential harms of COVID-19 vaccination during pregnancy: evidence summary for patient counseling. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2021;57:681-6.
 33. Ciapponi A, Bardach A, Mazzoni A, Alconada T, Anderson SA, Argento FJ et al. Safety of components and platforms of COVID-19 vaccines considered for use in pregnancy: A rapid review. *Vaccine*. 2021;39:5891-908.
 34. Shimabukuro TT, Kim SY, Myers TR, Moro PL, Oduyebo T, Panagiotakopoulos L et al. Preliminary findings of mRNA Covid-19 vaccine safety in pregnant persons. *N Engl J Med*. 2021;384:2273-82.
 35. Kachikis A, Englund JA, Singleton M, Covelli I, Drake AL, Eckert LO. Short-term reactions among pregnant and lactating individuals in the first wave of the COVID-19 vaccine rollout. *JAMA Netw Open*. 2021;4:e2121310.
 36. [WHO/2019-nCoV/vaccines/SAGE_recommendation/Sinovac-CoronaVac/2021.2] World Health Organization. Interim recommendations for use of the inactivated COVID-19 vaccine, CoronaVac, developed by Sinovac. https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-vaccines-SAGE_recommendation-Sinovac-CoronaVac-2021.1 (accessed Dec 2021).
 37. The Russian News Agency TASS: Pregnant women can get vaccinated with Sputnik V if benefits outweigh the risks (editorial). The Russian News Agency TASS, Jun 27, 2021.
 38. European Medicines Agency. AstraZeneca's COVID-19 vaccine: EMA finds possible link to very rare cases of unusual blood clots with low blood platelets. <https://www.ema.europa.eu/en/news/astrazenecas-covid-19-vaccine-ema-finds-possible-link-very-rare-cases-unusual-blood-clots-low-blood> (accessed Jul 2021).
 39. Rasmussen SA, Kelley CF, Horton JP, Jamieson DJ. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Vaccines and pregnancy: what obstetricians need to know. *Obstet Gynecol*. 2021;137:408-414.
 40. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. COVID-19 vaccines, pregnancy and breastfeeding. <https://www.rcog.org.uk/en/guidelines-research-services/coronavirus-covid-19-pregnancy-and-womens-health/covid-19-vaccines-and-pregnancy/covid-19-vaccines-pregnancy-and-breastfeeding/> (accessed Dec 2021).
 41. Berghella V, Hughes B. COVID-19: Labor, birth, and postpartum issues and care. <https://www.uptodate.com/contents/covid-19-labor-birth-and-postpartum-issues-and-care> (accessed Jul 2021).
 42. Combat COVID U.S. Department of Health and Human Services (HHS). Frequently asked questions about the COVID-19 vaccine. <https://combatcovid.hhs.gov/covid-19-vaccine-information> (accessed Dec 2021).
 43. Shahid Z, Kalayanamitra R, McClafferty B, Kepko D, Ramgobin D, Patel R et al. COVID-19 and older adults: what we know. *J Am Geriatr Soc*. 2020;68:926-9.
 44. Vahia IV, Jeste DV, Reynolds CF 3rd. Older Adults and the Mental Health Effects of COVID-19. *JAMA*. 2020;324:2253-4.
 45. Domi M, Leitson M, Gifford D, Nicolaou A, Sreenivas K, Bishnoi C. The BNT162b2 vaccine is associated with lower new COVID-19 cases in nursing home residents and staff. *J Am Geriatr Soc*. 2021;69:2079-89.
 46. Oliver SE, Gargano JW, Marin M, Wallace M, Curran KG, Chamberland M et al. The advisory committee on immunization practices' interim recommendation for use of Moderna COVID-19 Vaccine - United States, December 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2021;69:1653-6.
 47. United States Centers for Disease Control and Prevention. Johnson & Johnson's Janssen COVID-19 vaccine overview and safety. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/different-vaccines/janssen.html> (accessed Dec 2021).
 48. Ramasamy MN, Minassian AM, Ewer KJ, Flaxman AL, Folegatti PM, Owens DR et al. Safety and immunogenicity of ChAdOx1 nCoV-19 vaccine administered in a prime-boost regimen in young and old adults (COV002): a single-blind, randomised, controlled, phase 2/3 trial. *Lancet*. 2021;396:1979-93.
 49. Montalti M, Soldà G, Di Valerio Z, Salussolia A, Lenzi J, Forcellini M et al. ROCCA observational study: Early results on safety of Sputnik V vaccine (Gam-COVID-Vac) in the Republic of San Marino using active surveillance. *EClinicalMedicine*. 2021;38:101027.
 50. Macchia A, Ferrante D, Angeleri P, Biscayart C, Mariani J, Esteban S et al. Evaluation of a COVID-19 vaccine campaign and SARS-CoV-2 infection and mortality among adults aged 60 years and older in a

- middle-income country. JAMA Netw Open. 2021;4:e2130800.
51. Ranzani OT, Hitchings MDT, Dorion M, D'Agostini TL, de Paula RC, de Paula OFP et al. Effectiveness of the CoronaVac vaccine in older adults during a gamma variant associated epidemic of covid-19 in Brazil: test negative case-control study. BMJ. 2021;374:n2015.
 52. National Council of Aging. COVID vaccines: what seniors need to know. <https://www.ncoa.org/article/covid-vaccines-what-seniors-need-to-know> (accessed Dec 2021).



DERLEME / REVIEW

Gebelik ve doğum sonrası depresyon

Pregnancy and postpartum depression

Başak Çolak¹, Fırat Ongun¹, Özge Su Aras¹, Mehmet Emin Demirkol²

¹Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, ²Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Adana, Turkey

Abstract

Peripartum depression (PPD), the symptoms of which may begin to appear during pregnancy and postpartum one month period, is a psychiatric disorder that includes negative feelings and thoughts of mothers towards their babies and life. Postpartum depression, which has a prevalence in the range of 6.5-20% worldwide and 23.8% in Turkey, is an important public health problem due to its extensiveness. Key findings include decreased interest, thoughts of worthlessness, changes in appetite, indecisiveness, decreased ability to concentrate and changes in sleep routine, which occur as a result of neurobiological changes in the mother. Psychological and social factors, as well as the processes of pregnancy, birth and breastfeeding are factors that affect the occurrence and/or severity of the disorder. The change in the release of estradiol, progesterone and cortisol hormones during pregnancy and postpartum period may affect the occurrence of the disorder. PPD, which causes neuropsychiatric dysfunction in the mother, is a treatable disorder even though it has negative consequences affecting the whole family. In the treatment, the decision is made considering the severity of the disorder and severe PPD patients which have thoughts of suicide and infanticide may need to be hospitalized.

Keywords: Postpartum depression, pregnancy, depression, puerperality, peripartum period

Öz

Gebelik ve doğum sonrası bir aylık süreçte belirtileri ortaya çıkmaya başlayabilen peripartum depresyon (PPD), annelerin bebeklerine ve hayata karşı olumsuz duygu ve düşüncelerini içeren psikiyatrik bir bozukluktur. Dünya genelinde prevalansı yaklaşık olarak %6.5-20 aralığında, Türkiye’de ise %23.8 olan postpartum depresyon, yaygınlığı sebebiyle önemli bir halk sağlığı sorunudur. Annede nörobiyolojik değişiklikler sonucu ortaya çıkan azalmış ilgi, değersizlik düşünceleri, iştah değişiklikleri, kararsızlık, konsantrasyon yeteneğinde azalma ve uyku düzeninde değişimler gibi temel bulgular görülmektedir. Hem psikolojik ve sosyal faktörler hem de gebelik, doğum ve emzirme süreci hastalığın görülmesini veya şiddetini etkileyen unsurlardandır. Gebelik ve postpartum dönemde östradiol, progesteron ve kortizol hormonlarının salınımındaki değişimin hastalığın görülmesinde etkili olduğu düşünülmektedir. Annede belirgin sıkıntılara sebep olan nöropsikiyatrik fonksiyon bozukluklarına yol açan PPD, ailenin tümünü etkileyen olumsuz sonuçlar doğursa da tedavi edilebilir bir bozukluktur. Tedavide bozukluğun şiddetine göre karar alınır, şiddetli PPD hastalarının (özkiyim veya infantisid düşüncelerine sahip hastalar) hastaneye yatırılması gerekebilir.

Anahtar kelimeler: Postpartum depresyon, gebelik, depresyon, lohusalık, peripartum dönem

GİRİŞ

Gebelik, doğum ve doğum sonrası dönem, annelerde psikiyatrik bozuklukların ortaya çıkması bakımından yüksek risk teşkil etmektedir. Bu bozukluklar içerisinde en sık görülenlerden bir tanesi peripartum depresyondur (PPD). Peripartum depresyon, hem

annede hem de çocuklarında ciddi sorunlara yol açabilen önemli bir bozukluk ve halk sağlığı sorunudur. PPD’de aileye ve bebeğe karşı olumsuz duygular ön plandadır¹. Bu depresyon sürecinin gebelik döneminde semptom gösterebilmesi nedeniyle DSM-5’te DSM- IV’ten farklı olarak postpartum tanımı yerine gebelik, doğum ve

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Başak Çolak, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Adana, Turkey

E-mail: colakbasakk@gmail.com

Geliş tarihi/Received: 27.08.2021 Kabul tarihi/Accepted: 24.11.2021 Çevrimiçi yayın/Published online: 27.12.2021

doğumdan sonraki bir ayı kapsayan peripartum tanımı kullanılmaya başlanmıştır.

Toplumda doğum yapmış kadınların önemli bir kısmı, kendisinde ortaya çıkan duygusal değişiklikleri doğal bir süreç olarak algılayabilir veya bu değişikliklerden dolayı kendilerini suçlayabilirler. Bu yanılgıların önüne geçmek için gebelik öncesi ve gebelik sırasında düzenli kontrollerin yapılması ve depresyona yol açabilecek risklerin değerlendirilmesi büyük önem arz etmektedir¹. Ülkemizde aile hekimliği sistemiyle daha düzenli şekilde yapılmaya başlanan gebe takipleri ve aile hekimlerinin biyopsikososyal yaklaşımı oldukça anlamlı ve önemlidir. Ayrıca, anne ve baba adaylarının peripartum dönemde ortaya çıkabilecek sorunlar hakkında detaylı olarak bilgilendirilmesi hem toplumdaki bilinçli bireylerin oranını hem de PPD'nin tedavi olanağını artıracaktır. Bu makalede PPD'nin yaygınlığı, sıklığı, etiolojisi, risk faktörleri, klinik bulguları, tanı kriterleri ve tedavi yaklaşımı hakkında bilgi verilecektir.

YAYGINLIK

PPD tanısının bütün dünya ülkelerinde yeteri kadar konduğunu söylemek zordur. Çünkü vakaların bir kısmının tanısı atlanmaktadır². Yapılan bir çalışmada, olguların yaklaşık yarısının yakın çevreden destek görememe kaygıları olması sebebiyle depresyonu düşündürecek bulgularından bahsetmemelerinin tanı alamamalarında etkili olduğu düşünülmektedir³. Bunun yanı sıra yaşanan sorunun küçümsenmesi, tarama oranlarındaki veya tarama yöntemlerindeki farklılıklardan kaynaklanan yetersiz veriler, sosyoekonomik çevre, kültürel normlar, dünya çapında ruh sağlığına yönelik algılar ve damgalamalar bu durumun başlıca sebepleri arasındadır².

Çeşitli çalışmalarda farklı sonuçlar olmasına rağmen postpartum depresyon prevalansının genel olarak %6.5-20 aralığında olduğu görülmektedir³. DSM-IV ve DSM-5'teki süre ölçütünün farklı olması da çalışmaların yayınlandığı tarihlere bağlı olarak PPD'nin yaygınlık ve sıklık istatistiklerini etkilemektedir. Yapılan geniş ölçekli bir çalışmada aynı örneklem üzerinde üç farklı zamanda yapılan değerlendirmelere göre gebelik döneminde görülen depresyonun sıklığı %12.8, postpartum dönemdeki ilk altı hafta içinde görülen depresyonun yaygınlığı %11.8, postpartum dönemdeki ilk altı ay içinde görülen depresyonun yaygınlığı %10.1 olarak gözlenmiştir⁴.

Yaygınlık ve sıklık kıtalar arasında incelenecek olursa Avrupa ülkelerinde postpartum depresyon yaygınlığı %4.4-22.8 arasında bulunmuştur. Avustralya'da prevalans %6.0-32.8 arasındadır. Asya'da %4.0-48.3 arasında değişmektedir. Afrika'da postpartum depresyon prevalansı %7.2-50.3 Aralığındayken Amerika kıtasında %5.0-63.9 Aralığında rapor edilmiştir. Bazı kıtalarda prevalans aralığının geniş olması, o kıtalarda bulunan ülkeler arasındaki farklılık fazla olmasıyla açıklanabilir. Prevalanstaki bu farklılıkların kültürel öğelerden, kadınların semptomları kabul edebilme potansiyelinden (yaftalanma korkusu nedeniyle), ölçüm araçlarının farklı olmasından veya çoğunlukla kullanılan Edinburgh Postnatal Depresyon Ölçeği'ndeki ifadelerin birbirinden farklı anlaşılmasından etkilendiği düşünülmektedir⁵.

Ülkemizde yapılan çalışmalar incelenecek olursa 1999-2015 yılları arasında yayınlanmış 52 makaleyi kapsayan bir meta-analizde postpartum depresyon prevalansı %23.8 olarak bulunmuştur. Bu oran genel anlamda yüksek olarak kabul edilmektedir. Doğumdan sonraki ilk 24 ayda 18-45 yaşları arasındaki kadınlarda gözlemlenen postpartum depresyonu araştıran makalelerin dahil edildiği çalışmada analiz edilen makalelerden 17'si Kalkınma Bakanlığının 2013 yılında belirlemiş olduğu sosyoekonomik olarak gelişmiş olan şehirlerde (Ankara, İstanbul, İzmir ve Eskişehir) yapılan araştırmalar iken geri kalanı diğer gelişmekte olan şehirlerde yapılan araştırmaları içermektedir. Kalkınma Bakanlığının belirlediği gelişmiş şehirlerde (Ankara, İstanbul, İzmir ve Eskişehir) postpartum depresyon prevalansı %21.2, diğer gelişmekte olan şehirlerde ise %25 olarak belirlenmiştir. Bu meta-analize dahil edilen çalışmaların görece olarak az sayıda örnekleme içermesi, çalışmalarda farklı depresyon ölçeklerinin kullanılmış olması gibi durumların elde edilen sonuçları etkilediği düşünülmektedir⁶.

ETİYOLOJİ VE RİSK FAKTÖRLERİ

PPD'nin ortaya çıkmasında çeşitli faktörler rol oynamaktadır. Patogenezin önemli bir parçasının endokrin sistemdeki bileşenlerdeki değişimler olduğu gösterilmiştir. Gebelik boyunca ve postpartum dönemde östradiol ve progesteron hormonlarının artışı ve sonra geri çekilmesinin bazı kadınlarda hormon düzenlenmesinde bozukluklara yol açtığı bulunmuştur. Perinatal dönemde kortizol salınımı değişimlerinin tetiklemesiyle hipotalamo-hipofizer-

adrenal aksın düzen mekanizmasının bozularak kortizol salgısında azalma görülmesi stres yanıtında etkilidir. Stres yanıtının güçlü olmaması duygudurum değişikliklerine sebep olmaktadır. Gebelik döneminde ve postpartum dönemde tüm kadınlarda fizyolojik olarak gözlenen östradiol, progesteron ve kortizol salınımindaki değişikliklerin yalnızca bazı kadınlarda PPD ile seyretmesinin altında yatan nedenin araştırılmasında genetik çalışmalar yapılmıştır. Genetik çalışmalarda postpartum dönemdeki kadınlarda gen ekspresyonu profilleri hastaların %84'ünü depresyonu olan ve olmayan olarak doğru şekilde sınıflandırmıştır. PPD'si olan kadınlarda azalmış DNA onarımı ve transkripsiyon aktivitesi olduğu belirlenmiştir. Ayrıca bir çalışmada 1. kromozomdaki HMCN1 genindeki tek nükleotit polimorfizminin PPD ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir⁷. PPD'nin etiolojisinde enflamatuvar süreçlerin rol oynadığına yönelik veriler ise çelişki göstermektedir ve bu ilişkiye dair ileri araştırmalar gerekmektedir⁸.

Annenin daha önce depresyon geçirmiş olması, lohusalık döneminde veya süregelen anksiyetesi olması, cinsel istismar, fiziksel şiddet, duygusal şiddet öyküsünün olması PPD oluşmasında etkili olan psikolojik risk faktörleri arasındadır. Şiddetin niteliği ve türüne göre PPD semptomları ağırlaşmaktadır^{9,10}. Partnerden gelen şiddet ve gerekli sosyal desteğin olmaması PPD'nin ortaya çıkma ihtimalini birkaç kat artırmaktadır¹¹. Adölesan annelerde PPD görülme yaygınlığı yetişkin annelere göre daha fazladır. Bunun sebebi olarak sosyal izolasyon, aile ve partnerden zorbalık görme, bedende gözlenen değişimlerle (örneğin kilo alımı) ilgili olumsuz düşüncelere sahip olma gibi faktörler gösterilmiştir¹².

Obstetrik nedenlere bakıldığında postpartum dönemdeki fiziksel komplikasyonlar (semptomatik hipertansiyon, enfeksiyöz komplikasyonlardan perineal ve meme apseleri gibi) PPD açısından önemli bir risk faktörüdür¹³. Doğum şeklinin (spontan vajinal doğum, sezaryen gibi) PPD'ye direkt olarak etkisinin olduğu gösterilmese de örneğin acil sezaryen doğum sonrası görülen komplikasyonlar (inflamasyon, ağrı) yoluyla PPD'ye indirekt olarak etkili olabilmektedir^{13,14}. Planlanmamış olan gebeliklerde¹⁵ ve prematüre doğumlarda PPD daha sık¹⁶ gözlenmiştir. Bebeğin cinsiyetinin PPD ile bağlantısı konusunda araştırmalar farklı sonuçlar göstermektedir¹⁷. Bebeğin cinsiyeti faktörüyle ilgili farklı ülkelerdeki farklı sonuçların kültürle ilgisi olabileceği düşünülmektedir.

Göç ile PPD ilişkisi araştırıldığında göçmen olmayla çoğunlukla birlikte ortaya çıkan düşük gelir, kişinin yakın çevresinden uzak olması ve destek görememesi, göç ettiği ülkenin dilini bilmemesi gibi durumların PPD'nin oluşmasında etkili olduğu kanaatine varılmıştır. Farklı ülkelerde yapılan çalışmalarda etkinin derecesi farklı olarak gözlenmektedir¹⁰. Ayrıca sosyal faktörlerden bir diğeri olarak kendi kültürünü yaşayamamak (asimilasyon) açısından araştırma literatürünü derleyen bir makalede ABD'de Amerikan yerlisi/Alaska yerlisi kadınlarda postpartum depresyon görülme sıklığı diğer kadınlara göre daha yüksek bulunmuştur¹⁸.

PPD semptomlarının annenin bebeğe bakım vermesini, annenin emzirme davranışını etkileyebileceği bilinmektedir; bu durumlar arasındaki ilişkide neden sonuç ilişkisinin hangi yönde kurulabileceğiyle ilgili çeşitli bulgular ortaya konmuştur. Yapılan bir çalışmada PPD tanısı alan kadınlar tarafından yalnızca anne sütüyle beslemenin sonlandırılmasının diğer kadınlara göre daha erken olduğu sonucuna ulaşılmıştır¹⁹. İnfantı anne sütüyle beslemenin annede PPD açısından koruyucu bir faktör olduğu da bilinmektedir²⁰.

Annenin hayat tarzına ilişkin faktörlerin PPD açısından risk oluşturduğu belirtilmiştir. Anne sütüyle beslenme ve PPD arasındakine benzer bir durum uykuyla PPD arasında da gözlenmektedir. Uyku bozuklukları DSM-5'e göre depresyonun tanı kriterleri arasındadır ve bunun yanında uyku bozukluklarının PPD'nin ortaya çıkışında belirgin artışa sebep olduğu ortaya konulmuştur^{21,22}. Düzenli fiziksel aktivitede bulunmak konusunda yapılan araştırmaların²³ belirli kısıtlamaları olmasına rağmen meta-analizlerde egzersizin PPD semptomlarında iyileşmeye katkı sağladığı bulunmuştur²⁴. Vitamin D eksikliği ve yetersiz omega-3 alımının da PPD açısından risk faktörleri oldukları gösterilmiştir⁸. Anne ve bebek arasındaki ten tene temasın PPD açısından koruyucu bir faktör olduğu düşünülmektedir. Bu durum oksitosin hormonuyla bağlantılı olabilir¹⁰.

Gebelik ve doğumla ilgili olmayan bazı sağlık durumlarının PPD ile ilişkisi araştırılmıştır. Diğer faktörlerin etkisi ayrı olarak değerlendirildiğinde gebelik öncesindeki yaşamlarında polikistik over sendromu tanısı almış olan kadınların PPD açısından 1.5-2 kat daha fazla risk altında olduğu bulunmuştur. Benzer bir orana polikistik over sendromu tanısı almamış ancak bu sendromun en az iki belirtisinin görüldüğü kadınlarda da rastlanmıştır²⁵. Gestasyonel

diyabetin postpartum depresyonla ilişkisi tam olarak gösterilememesine rağmen bir risk faktörü olduğu düşünülmektedir¹⁰.

KLİNİK BULGULAR

Doğumun en yaygın komplikasyonlarından biri olan PPD, yeni anneyi olumsuz etkiler ve doğum sonrası ölümlerin yaklaşık %20'sini oluşturan intiharlara sebep olur². Yaygınlığı sebebiyle büyük önem taşıyan PPD, annede özkıym ve infantisid düşüncelerini kapsayacak kadar ilerleyebilen nöropsikiyatrik fonksiyon kayıplarına yol açan ancak tedavi edilebilir bir zihinsel bozukluktur²⁶.

Postpartum depresyon, Amerikan Psikiyatri Birliğinin Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabının dördüncü baskısında (DSM-IV'te) majör depresyonun bir alt tipi olan "Doğum sonrası başlangıçlı majör depresif bozukluk" olarak sınıflandırılmıştır². Günümüzde ise PPD majör depresif bir dönem olarak Amerikan Psikiyatri Birliğinin Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabının beşinci baskısına (DSM-5'e) "gebelik sırasında veya doğumdan sonraki dört hafta içinde duygudurum semptomlarının ortaya çıkması halinde peripartum başlangıçlı" olarak dâhil edilmiştir²⁶. Hastaların yaklaşık üçte birinde PPD semptomları kendini gebelik döneminde belli etmeye başlar².

Doğumdan dört hafta sonra başlayan veya majör depresif dönem için tam kriterleri karşılamayan depresyonlar PPD tanısına uymasa da hem anneye hem de anne-bebek ilişkisine zarar verebileceği için tedavi gerektirebilir. Dolayısıyla klinik uygulamalarda ve araştırmalarda PPD; gebelik, doğum ve doğumdan sonraki dört hafta içinde veya doğumdan sonra üç ay, altı ay veya 12 aya kadar ortaya çıkabilen depresyon olarak değişken bir şekilde tanımlanmaktadır²⁶.

PPD semptomları genelde uyku bozukluğu, anksiyete, sinirlilik, bunalım, bebeğin sağlığı ve beslenmesi hakkında saplantılı zihin meşguliyetini kapsar. İntihar düşünceleri ve bebeğe zarar verme kaygıları da raporlanmıştır. Bunlarla birlikte evlilikte çatışmalar, bozulmuş bebek-anne bağlılığı, çocukta duygusal, sosyal ve bilişsel gelişim bozukluğu, daha nadir de olsa intihar ya da bebeği öldürme görülebilir²⁶.

Yeni annelerin yaklaşık %70'i "lohusalık hüznü" denilen hafif depresif semptomlara sahip olur. Lohusalık hüznü doğumdan 2-5 gün sonra pik yapar ve tipik olarak sürekli ağlama hissi, üzüntü, değişken

ruh hali, rahatsızlık ve kaygı içerir. "Hüzün" annenin fonksiyonlarını ciddi ölçüde bozamaz ve psikotik semptomları içermez; bu semptomlar tipik olarak iki hafta içinde kendiliğinden kaybolur, ancak bazı vakalar PPD'ye kadar ilerleyebilir. Doğum sonrası "hüzün" ve "depresyonu" birbirinden ayırmak zor olabilse de ruh hali ve semptomların ciddiyetinin değerlendirilmesi, bu ayrımı yapmaya olanak sağlar²⁶.

PPD'de hayvan modelleri üzerindeki çalışmalarda, nörobiyolojik değişikliklerin maternal bakımı azaltabileceği görülmüştür. Maternal bağlanma, hassaslık ve bilinçli ebeveynlik tarzı bebeğin sosyal, bilişsel ve davranışsal yeteneklerinin sağlıklı olgunlaşması için olmazsa olmazdır. Depresif anneler, depresif olmayan annelere göre çocuğa karşı belirgin bir şekilde daha negatif, bağımsız, daha haşın ya da güvenilmez davranışlar sergilerler. Bu gerçek, depresif annelerin bebeklerine daha az dokundukları ve sevecen tavırlarının daha az olduğuyla, işitsel ve görsel iletişimi yetersiz kurlmalarıyla (gülümseme, yüz yüze etkileşimler ve bebekle direkt konuşmalar, hikâye anlatmalar vb.) kanıtlanmıştır. Bu da çocukta olumsuz sonuçlara yol açar²⁷.

TANI KRİTERLERİ

PPD için tanı kriterleri, majör depresyonu teşhis etmek için kullanılan kriterlerle aynıdır. Major depresif bozukluğun tanı kriterleri arasında; subjektif bir raporla veya başkaları tarafından yapılan gözlemlerle belirtilen, neredeyse her gün depresif ruh haline sahip olma durumu vardır. Bununla birlikte hemen hemen her gün tüm etkinliklere karşı belirgin bir şekilde azalmış ilgi veya zevk söz konusu olabilir. Diyet yapmıyor olmasına rağmen önemli kilo kaybı veya kilo alımı (örneğin, bir ayda vücut ağırlığının %5'inden fazla değişiklik) veya hemen hemen her gün iştahta azalma/artış da PPD düşünülen olgularda görülebilir. Uyku düzeninde olumsuz değişiklikler, neredeyse her gün psikomotor ajitasyon veya retardasyon, yorgunluk ya da enerjide azalma, değersizlik veya uygunsuz suçluluk hissetme, düşünme ve konsantrasyon güçlüğü veya kararsızlık, görülebilecek klinik tablolar arasındadır. Tekrarlayan ölüm düşünceleri, belirli bir plan olmaksızın tekrarlayan intihar düşünceleri/intihar girişimi veya intihar etmek için belirli bir plan kurmak da PPD tanı kriterleri arasında yer almaktadır²⁸.

Aynı iki haftalık dönem içinde yukarıdaki belirtilerden beşi (ya da daha fazlası) mevcut olmalıdır ve önceki işlevsellik düzeyinde bir değişikliği temsil etmelidir;

semptomlardan en az biri ya depresif duygudurum ya da ilgi/zevk kaybı olmalıdır. Kişide görülen semptomlar, başka bir hastalık ile daha iyi açıklanamamalıdır²⁸.

Belirtiler klinik açıdan belirgin bir sıkıntıya veya sosyal, mesleki alanlarda ya da önemli diğer işlevsellik alanlarında sıkıntıya neden olmalıdır. Bu klinik tablo, bir maddenin veya başka bir tıbbi durumun doğrudan fizyolojik etkilerine bağlanamaz. Hiçbir zaman manik veya hipomanik bir dönem olmamalıdır. Manik benzeri veya hipomanik benzeri epizodların tümü madde kaynaklıysa veya başka bir tıbbi durumun fizyolojik etkilerine atfedilebilirse bu hariç tutma geçerli değildir²⁸.

Önemli bir kayba verilen tepkiler (örneğin, yas, mali yıkım, doğal bir afetten kaynaklanan kayıplar, ciddi bir tıbbi hastalık veya sakatlık) yoğun üzüntü duygularını, kayıp hakkında derin düşüncelere dalmayı, uykusuzluğu, iştahsızlığı ve not edilen kilo kaybını içerebilir. Bu tür belirtiler anlaşılabilir veya kayıp için uygun görülebilse de önemli bir kayba verilen normal tepkiye ek olarak majör depresif bozukluğun işareti olabilir²⁸.

Ayrıntı tanıları içerisinde postpartum dönemde meydana gelen normal fizyolojik değişimler, lohusalık hüznü, postpartum psikoz, bipolar bozukluk, yaygın anksiyete bozukluğu, obsesif kompulsif bozukluk, premenstrüel disforik bozukluk ve hipotiroidi yer almalıdır. Normal fizyolojik değişimlere örnek olarak uyku düzenindeki veya enerjideki değişimler verilebilir; bunların doğum sonrası geceleri bebeğe bakım vermeden kaynaklı olarak görülmesi beklenebilir, PPD açısından değerlendirme iyi yapılmalıdır. Lohusalık hüznü, semptomlarının hafif ve kendi kendini sınırlıyor olmasıyla PPD'den ayırt edilebilir. Lohusalık hüznünde semptomlar tipik olarak doğumdan sonraki iki ila üç gün içinde gelişir, sonraki birkaç gün içinde zirve yapar ve başlangıcından sonraki iki hafta içinde düzelir. Bipolar bozukluk mani-hipomani ve ajitasyon semptomlarının, psikoz ise halüsinasyonların daha ön planda olmasıyla PPD'den ayırt edilebilir. Yaygın anksiyete bozukluğunda kaygı ve kaygıyı kontrol etmekte zorlanma söz konusuysa PPD'de üzüntü genel durum olarak kendini gösterir. Obsesif kompulsif bozukluğa hasta öyküsünün detaylı alınmasıyla ve genellikle gebelikten önce de eğilimlerin olmasıyla tanı konabilir. Premenstrüel disforik bozukluk postpartum dönemde menstruasyon döneminden yedi ila on gün önce semptomların başlaması ve menstruasyonun ilk

birkaç gününde sona ermesi; semptomlar içerisinde memelerde hassasiyet, karında şişkinlik hissi olması ile PPD'den ayrılır. Hipotiroidi laboratuvar değerlendirmeleri yapılarak saptanabilir^{29,30}.

TEDAVİ

PPD tedavisinin planlanabilmesi için öncelikle hastalığın şiddeti belirlenmelidir. Hastalığın şiddetini belirlemede hastalığın tanı kriterlerinde yer alan semptomlar dikkate alınır. Beş veya altı semptomu pozitif olan hastalar hafif-orta şiddetli, yedi ila dokuz semptomu pozitif olan hastalar ise şiddetli olarak tanımlanmaktadır³¹.

Şiddetli PPD'de psikotik ve katatonik belirtiler hastalara sıklıkla eşlik eder. Bunun yanı sıra şikayetlerin tekrarlama olasılığı hafif-orta şiddetli forma göre daha yüksektir. Bu hastaların tedavi yaklaşımı henüz netlik kazanmamıştır. Bilinen yaklaşımlardan biri hastanın acilen bir psikiyatriste sevk edilmesidir³².

Hafif-orta şiddetli PPD tedavisinin ilk basamağını psikoterapi oluşturmaktadır. Bunun sebebi emziren annelerin bebeklerinde emzirmeye bağlı ilaç yan etkilerinin görülmesinin istenmemesidir. Psikoterapiye yanıt vermeyen hastalarda ikinci seçenek antidepresan ilaçlardır. Bu ilaçlar içerisinde anne sütüne daha az geçen ve yan etkileri en az olan selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI) tercih edilmektedir. Gebelikte sertralin, emzirme döneminde paroksetin ve sertalin ilk tercih edilen ilaçlardır. Duruma göre iki tedavi yaklaşımı (psikoterapi+farmakoterapi) aynı anda uygulanabilir^{33,34}.

Transkraniyal manyetik stimülasyon (TMS) anne sütü veren kadınların antidepresan ilaç tedavisinin bebeğini etkileyeceği yönünde tereddütleri olan anneler için seçenek olabilir. Bu tedavi noninvazif olarak beyne manyetik dalgalar göndererek depresyon durumunda beyinde yeterli olarak çalışmayan sinir hücrelerine etki etmeyi amaçlar.

Elektrokonvulzif tedavi, psikoterapi ve antidepresan ilaç tedavisine yanıt vermeyen kişilerde bu tedavilere sekonder olarak uygulanabilir³. Bunun haricinde şiddetli intihar düşünceleri içeren, katatonik, gıda alımını reddeden ve psikotik semptomlar gösteren hastalarda öncelikli tedavi olarak uygulanmaktadır³⁵. Brexanolone 2019'da FDA onayı alan, PPD tedavisine özgü olan tek ilaçtır. Antidepresan ilaç tedavisine ve elektrokonvulzif tedavinin yetersiz kaldığı

durumlarda ABD'deki belli bazı merkezlerde gözlem altında uygulanabilmektedir³.

SONUÇ

PPD gebe veya postpartum dönemdeki kadınlarda oldukça yaygın görülen psikiyatrik bozukluklardan birisidir. Yapılan çalışmalarda PPD tanısının önemli oranlarda gözden kaçtığı saptanmıştır. Tanı DSM-5 majör depresif bozukluk kriterlerine göre konulmaktadır. PPD'nin doğumdan sonra hangi zaman aralığı kapsamında değerlendirileceği tartışılmayan klinik uygulamada PPD başlangıcı doğumdan sonra 12 aya kadar kabul edilmektedir. Kadınlar gebelik döneminde PPD'nin risk faktörleri ve semptomları açısından sağlık çalışanları tarafından bilgilendirilmelidir ve perinatal dönemde kendilerinde fark ettikleri bu durumları yakın çevresi ve sağlık çalışanlarıyla paylaşabileceği konusunda temin edilmelidir. PPD'nin yaygınlığı fazla olduğundan önlenmesine yönelik çalışmalar ön plana alınmalıdır. Anne sütüyle besleme, anne ile infantın ten tene teması, düzenli uyku gibi koruyucu faktörler PPD'nin önlenmesine yönelik olarak kullanılabilir. PPD tedavisinde ise hastalığın seyrine göre yaklaşımlar izlenmektedir. Psikoterapi PPD'nin tedavisi açısından oldukça yararlı olarak görülürken psikoterapi ile tedavi edilemeyen hastalarda farmakoterapi, TMS ve elektrokonvulsif tedavi seçenekleri gözden geçirilebilir.

KAYNAKLAR

1. Selçuk MY, Usman MG, Oktay M, İstanbul A, Özdemir Ö, Saraçoğlu F. Postpartum depresyonun gebelikte alınan kilo ve sosyodemografik faktörlerle ilişkisi. İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi. 2012;19:256-63.
2. Payne JL, Maguire J. Pathophysiological mechanisms implicated in postpartum depression. *Front Neuroendocrinol.* 2019;52:165-80.
3. Mughal S, Azhar Y, Siddiqui W. Postpartum depression. In *StatPearls* [Internet]. Treasure Island, FL, StatPearls Publishing, 2021.
4. Fiala A, Švancara J, Klánová J, Kašpárek T. Sociodemographic and delivery risk factors for developing postpartum depression in a sample of 3233 mothers from the Czech ELSPAC study. *BMC Psychiatry.* 2017;17:104.
5. Arifin SRM, Cheyne H, Maxwell M. Review of the prevalence of postnatal depression across cultures. *AIMS Public Health.* 2018;5:260-95.
6. Özcan NK, Boyacıoğlu NE, Dinç H. Postpartum depression prevalence and risk factors in Turkey: a

- systematic review and meta-analysis. *Arch Psychiatr Nurs.* 2017;31:420-8.
7. O'Hara MW, McCabe JE. Postpartum depression: current status and future directions. *Annu Rev Clin Psychol.* 2013;9:379-407.
8. Yim IS, Tanner Stapleton LR, Guardino CM, Hahn-Holbrook J, Dunkel Schetter C. Biological and psychosocial predictors of postpartum depression: systematic review and call for integration. *Annu Rev Clin Psychol.* 2015;11:99-137.
9. Silva RS, Junior RA, Sampaio VS, Rodrigues KO, Fronza M. Postpartum depression: a case-control study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2021;34:2801-6.
10. Zhao XH, Zhang ZH. Risk factors for postpartum depression: An evidence-based systematic review of systematic reviews and meta-analyses. *Asian J Psychiatr.* 2020;53:102353.
11. Desta M, Memiah P, Kassie B, Ketema DB, Amha H, Getaneh T et al. Postpartum depression and its association with intimate partner violence and inadequate social support in Ethiopia: a systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord.* 2021;279:737-48.
12. Kingston D, Heaman M, Fell D, Chalmers B; Maternity Experiences Study Group of the Canadian Perinatal Surveillance System, Public Health Agency of Canada. Comparison of adolescent, young adult, and adult women's maternity experiences and practices. *Pediatrics.* 2012;129:e1228-37.
13. Gaillard A, Le Strat Y, Mandelbrot L, Keïta H, Dubertret C. Predictors of postpartum depression: prospective study of 264 women followed during pregnancy and postpartum. *Psychiatry Res.* 2014;215:341-6.
14. Eckerdal P, Georgakis MK, Kollia N, Wikström AK, Högberg U, Skalkidou A. Delineating the association between mode of delivery and postpartum depression symptoms: a longitudinal study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2018;97:301-11.
15. Koutra K, Vassilaki M, Georgiou V, Koutis A, Bitsios P, Chatzi L et al. Antenatal maternal mental health as determinant of postpartum depression in a population based mother-child cohort (Rhea Study) in Crete, Greece. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 2014;49:711-21.
16. Räisänen S, Lehto SM, Nielsen HS, Gissler M, Kramer MR, Heinonen S. Fear of childbirth predicts postpartum depression: a population-based analysis of 511 422 singleton births in Finland. *BMJ Open.* 2013;3:e004047.
17. Norhayati MN, Hazlina NH, Asrenee AR, Emilin WM. Magnitude and risk factors for postpartum symptoms: a literature review. *J Affect Disord.* 2015;175:34-52.
18. Heck JL. Postpartum depression in American Indian/Alaska native women: a scoping review. *MCN Am J Matern Child Nurs.* 2021;46:6-13.

19. Vieira ES, Caldeira NT, Eugênio DS, Lucca MMD, Silva IA. Breastfeeding self-efficacy and postpartum depression: a cohort study. *Rev Lat Am Enfermagem*. 2018;26:e3035.
20. Figueiredo B, Dias CC, Brandão S, Canário C, Nunes-Costa R. Breastfeeding and postpartum depression: state of the art review. *J Pediatr (Rio J)*. 2013;89:332-8.
21. Hutchens BF, Kearney J. Risk factors for postpartum depression: an umbrella review. *J Midwifery Womens Health*. 2020;65:96-108.
22. Okun ML. Disturbed sleep and postpartum depression. *Curr Psychiatry Rep*. 2016;18:66.
23. Coll CVN, Domingues MR, Stein A, da Silva BGC, Bassani DG, Hartwig FP et al. Efficacy of regular exercise during pregnancy on the prevention of postpartum depression: The PAMELA Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open*. 2019;2:e186861.
24. Poyatos-León R, García-Hermoso A, Sanabria-Martínez G, Álvarez-Bueno C, Caverro-Redondo I, Martínez-Vizcaíno V. Effects of exercise-based interventions on postpartum depression: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Birth*. 2017;44:200-8.
25. Koric A, Singh B, VanDerslice JA, Stanford JB, Rogers CR, Egan DT et al. Polycystic ovary syndrome and postpartum depression symptoms: a population-based cohort study. *Am J Obstet Gynecol*. 2021;224:591.e1-12.
26. Stewart DE, Vigod S. Postpartum depression. *N Engl J Med*. 2016;375:2177-86.
27. Brummelte S, Galea LAM. Postpartum depression: Etiology, treatment and consequences for maternal care. *Horm Behav*. 2016;77:153-66.
28. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5)*, Arlington, VA, American Psychiatric Association, 2013.
29. Fisher SD, Wisner KL, Clark CT, Sit DK, Luther JF, Wisniewski S. Factors associated with onset timing, symptoms, and severity of depression identified in the postpartum period. *J Affect Disord*. 2016;203:111-20.
30. Sharma V, Sharma P. Postpartum depression: diagnostic and treatment issues. *J Obstet Gynaecol Can*. 2012;34:436-442.
31. Postpartum Depression: Action Towards Causes and Treatment (PACT) Consortium. heterogeneity of postpartum depression: a latent class analysis. *Lancet Psychiatry*. 2015;2:59-67.
32. Viguera A. Mild to moderate postpartum unipolar major depression: Treatment. <https://www.uptodate.com/contents/mild-to-moderate-postpartum-unipolar-major-depression-treatment> (accessed Dec 2021).
33. Lanza di Scalea T, Wisner KL. Antidepressant medication use during breastfeeding. *Clin Obstet Gynecol*. 2009;52:483-97.
34. Yonkers KA, Vigod S, Ross LE. Diagnosis, pathophysiology, and management of mood disorders in pregnant and postpartum women. *Obstet Gynecol*. 2011;117:961-77.
35. American Psychiatric Association. *The Practice of Electroconvulsive Therapy, Second Edition: Recommendations for Treatment, Training, and Privileging (A Task Force Report of the American Psychiatric Association)*, Arlington, VA, American Psychiatric Association, 2001.



DERLEME / REVIEW

Bedensel (somatik) belirti bozukluklarına geçmişten günümüze genel bir bakış

Overview of somatic symptom disorders from past to present

Yasin Hakiki¹, Cankat Coşkun¹, Gazi Orkun Ediboğlu², Zeynep Namlı²

¹Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, ²Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Adana, Turkey

Abstract

Today, when there is a symptom of a disease among physicians and the public, if the cause can't be found, we often see a behavior such as saying "it is from stress". In the historical process, human beings have associated diseases, the cause of which they did not understand, with the devil, magic, an organ or an object according to the culture of the period. With the development of general medicine and the study of mental disorders, there have been changes in the classification and definition of somatic symptom disorders.

Keywords: Somatic symptom disorders, somatization, hysteria, hypochondriasis, classification

Öz

Günümüzde hekimler ve halk arasında bir hastalık belirtisinin sebebi bulunamazsa "strestendir" demek gibi bir davranışı sık görürüz. Tarihsel süreçte insanoğlu sebebini anlamadığı hastalıkları dönemin kültürüne göre şeytan, büyü, bir organ veya bir eşya ile ilişkilendirmişlerdir. Genel tıbbın ve ruhsal bozuklukların incelenmesinin gelişmesi ile somatik belirti bozukluklarının da sınıflandırma ve tanımlamalarında değişiklikler olmuştur.

Anahtar kelimeler: Bedensel belirti bozuklukları, somatizasyon, histeri, hipokondriazis, sınıflandırma

GİRİŞ

Dünyanın herhangi bir yerinde birinci basamak tıbbi bakım arayan beş kişiden biri, çok kapsamlı bir değerlendirme ve araştırmadan sonra, herhangi bir tanımlanabilir genel tıbbi durumdan kaynaklandığı bulunamayan fiziksel semptomlardan şikayet etmektedir. Bu hastaların anlaşılma biçimleri ve durumlarının sınıflandırılması, kendilerine sunulan tedaviyi, semptomlarının seyri ve gelecekteki yaşam kalitelerini şekillendirir. "Tıbbi olarak açıklanamayan semptomlar" ile karakterize edilen durumlara ilişkin bir anlayış geliştirmeye çalışan çok uzun bir tıp ve psikiyatri tarihi vardır¹.

Somatizasyon bozuklukları veya uzun yıllar boyunca kullanılmış şekliyle her ne kadar birebir aynı durumu karşılama da histeri, psikolojik bir durumun fiziksel hastalıklara veya belirtilere sebep olabiliyor olması

sebebiyle insanlık tarihinin başından beri her düşünür kişiyi etkilemiş ve merakını cezbetmiş bir durumdur. Etimolojik olarak kökenini yunanca uterus anlamına gelen "hystera" kelimesinden alan histeri², uzun yıllar boyunca rahmin bir hastalığı olarak değerlendirilmiştir ve aynı zamanda da insanlığın düşünme biçimlerinin evriminin de güzel bir resmini bizlere sunmaktadır. Bu derlemede insanlık kadar eski bir kökenden gelen bedensel belirtilerin tarihçesinin, hastalık olarak tanımlanmasının ve tanımlama sistemlerindeki değişikliklerinin dönemin bilgi seviyesine göre nasıl değiştiğinin ayrıntılandırılması amaçlanmıştır.

TARİHÇE

Histerinin benzeri ya da bugünden geriye baktığımızda somatizasyon bozukluğu olabileceğini düşündüğümüz örneklere Babil ve Asur

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Yasin Hakiki, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Adana, Turkey
E-mail: yasinhakiki@gmail.com

Geliş tarihi/Received: 06.09.2021 Kabul tarihi/Accepted: 13.12.2021 Çevrimiçi yayın/Published online: 29.12.2021

medeniyetinden itibaren rastlayabilmekteyiz. Tıp konusunda oldukça gözlemsel olan Babil ve Asur medeniyetleri, hastalıkları fenomenolojik olarak incelemiş ve detaylı kayıtlar ortaya koymuşlardır. Ancak bunlar sadece dış görünüşlere ve hastalıkların dış sonuçlarına yöneliktir. Örneğin depresyon ve obsesif kompulsif bozukluk (OKB), kişilerin davranışları ve hastalıkların dış görünüşüyle son derece detaylı ele alınmış, ancak depresyonda toplumdan çekilme davranışı ve OKB’de tekrarlanan temizlik davranışları kayıtlara geçerken kişinin yaşadığı duygular ve düşünceler, depresyonda mutsuzluk veya OKB’deki obsesif düşünceler tanımlanmamıştır. Bu dönemden kalma kil tabletlerde açıklanamayan ağrılar, konuşma, görme ve yürüme bozuklukları detaylı bir şekilde ele alınmıştır. Örneğin epilepsi tiplerinin ayrımının yapıldığı bir kil tablette diğer nöbet tarzlarıyla uyumsuz bir şekilde duygusal strese bağlı ortaya çıkabilen nöbet benzeri, bozulmuş motor kontrol içeren davranışlar Tanrıça İstar’ın elinin değmesi olarak değerlendirilmiş ve epileptiklerin aksine, bu kişinin durumunun iyileşeceği belirtilmiştir³. Histeriye başka bir örnekse Hitit metinlerinde büyük bir fırtına sonrası yaşadığı korkunun etkisiyle geçici bir süre için konuşma yeteneğini kaybeden ve sonrasında da uzun yıllar boyunca geceleri fırtınanın kâbusunu görerek yeniden geçici konuşma kaybı yaşayan Kral Mursilis II’den bahsedilmektedir. Ayrıca bu durum travma sonrası stres bozukluğuna (TSSB) da örnek teşkil etmektedir⁴. Ancak bunlar tıbbi bir rahatsızlık olarak ele alınıp incelenmek amacıyla yazılmamış, sadece bugünden geriye baktığımızda tarihi kayıtlarda histeri olarak anlaşılabileceğimiz durumlardır. Babil ve Asur metinlerinden sonra ise somatizasyon bozukluğuna benzer örneklerle Antik Mısır papirüslerinde karşılaşmaktayız. Maalesef Babil ve Asur’un çivi formu yazılarını yazdıkları kil tabletlerinin aksine Mısır’da kayıt amaçlı çok daha dayanaksız bir materyal olan papirüsler kullanıldığı için geriye kalan metinler ve dolaylı olarak da elimizdeki bilgiler de çok daha kısıtlıdır. Tam olarak tanımlanan hastalığın histeri olup olmadığı bilinmese de vücuttaki çeşitli ağrıların ayrımlarının yapıldığı Kahun papirüsünde rahimin vücutta uzaktaki bazı noktalarda ağrılara sebep olabileceği yazmakta ve buna yönelik tedaviler önerilmektedir. Ayrıca Ebers papirüsünde ise; hareket halindeki rahimi geri yerine döndürmeye yönelik tedaviler bulunmaktadır. Ancak eski teorinin aksine, burada bahsedilen durumun Greko-Romen tıp geleneğindeki, histerinin gezen uterusu bağlı olduğu yaklaşımının atası olduğu artık

düşünülmemekte, onun yerine uterus prolapsusundan bahsedildiği tahmin edilmektedir. Uterusun bu hareketinin bir önceki papirüste bahsedilen ağrılar ile bir ilişkisi olduğu artık düşünülmemektedir. Ayrıca Mısırlıların da merkezi sinir sisteminin fonksiyonları hakkında pek de bilgi sahibi olmadıkları, sadece kafatası kırığı yaşayan bazı hastaların, kırığın olduğu tarafta topalladıklarının görülebildiğini kaydettikleri bilinmektedir⁵.

Histeri kelimesi ise doğrudan karşımıza ilk kez “Corpus Hippocraticum”da çıkmaktadır. Bu derleme eserde histeri, uterusun bir hastalığı olarak kabul görmüş ve sebebinin uterusun vücudun içerisinde olmaması gereken yerlerde dolaşması olarak açıklanmıştır⁶. Yaklaşık 60 farklı eserden oluşan bu derlemenin yazarlığı her ne kadar Hippocrates’e atfedilmiş olsa da, günümüzde sadece Hipokratik tıp geleneğinin bir temsili olarak kabul görmektedir. Greco-romen tıbbının ise bu noktada hem tıp hem de bilim ve düşünce tarihine en önemli katkısı, olayları dini sebeplere bağlamaktansa, doğal bir sebep-sonuç ilişkisi içerisinde açıklama çabasına girişmiş olmalarıdır. Her ne kadar kurulan sebep-sonuç ilişkileri büyük ölçüde yanlış da olsa bu yaklaşım ilerleyen yüzyıllarda modern pozitif bilimin doğuşunun temellerini oluşturmuş ve aydınlanma çağı filozoflarına bir taslak olma görevi görmüştür. Ancak gözlem ve deneyi daha ön planda tutan İskenderiyeli Herophilus ve Erasistratos’un empirik yaklaşımının aksine daha çok akıl yürütmeye dayalı rasyonalist Hipokratik yaklaşımın Greko-Romen tıbbındaki hakim görüş haline gelmesi, kanita dayalı tıbbın gelişmesini de büyük ölçüde geciktirmiştir. Nitekim İskenderiye ekolünde dominant olan viviseksiyon (canlıların bilimsel amaçlar için cerrahi tekniklerle parçalarına ayrılma işlemi) yaklaşımı ile histerinin etiolojisi incelenseydi, uterusun olduğu yerde durduğunu anlamak yaklaşık 1000 yıl sürmeyebilirdi.

Romalılar ise antik yunan tıbbındaki sorunu uterusu görme eğilimini devam ettiren, rahimin geziyor olduğu teorisinden uzaklaştılar. Ünlü Romalı doktor Galen, histerik semptomları üç ana kategoride incelerken, hastalığın etiolojisini uterusun yayılan buharların beyni ve kalbi etkilemesine bağlamıştır⁷.

Rönesans ile birçok alanda yaşanan aydınlanma tıp dünyasında da yaşanmıştır. O zamana kadar histerinin sadece kadınlarda gözlemlendiği, şizofreni gibi ruhsal bozuklukların büyü veya şeytan işi gibi düşünceler mevcutken artık bu durumların beyin ile ilgili olabileceği düşünülmeye başlanmıştır⁸. Nöroloji

bölümünün önemli isimlerinden Thomas Willis (1621-1675) kadınlara özgü olduğu düşünülen histerinin ve erkekte görülen histeri olarak kabul edilen hipokondriazisin beynin bir işlev kusuru olabileceğini düşünmüştür. Thomas Sydenham (1624-1689) ve George Cheyne (1617-1743) zihnin bir kusuru olabileceğini düşünürken George Cheyne histeri ve hipokondriazis için “İngiliz Hastalığı” ifadesini kullanmıştır. William Cullen (1721-1790) ise psikiyatri literatürüne ‘neurosis’ terimini ekleyen kişi olmuştur. Histeri üzerine önemli çalışmalar ve gelişmeler yapan Jean-Martin Charcot histerinin tanısı ve tedavisinde hipnoz yöntemini denemiştir^{8,9}. Freud’un histeri tedavisi için arayışları psikanalitik kuramın oluşmasında temel taşı oluşturmuştur. Joseph Breuer ile beraber 1895’de “Histeri Üzerine Çalışmalar”ı yayınlamıştır¹⁰.

SINIFLANDIRMA SİSTEMLERİNDE BEDENSEL BELİRTİ BOZUKLUKLARI

Freud’un en gözde öğrencilerinden biri olarak tanınan psikanalist Wilhelm Stekel (1868-1940) somatizasyon ifadesini ilk kullanan kişi olmuştur. Somatizasyon bozukluğu klinik tablosunu ise, ilk defa Paul Briquet (1796-1881) tanımlamıştır. Buna ithafen somatizasyon bozukluğu “Briquet Sendromu” olarak da ifade edilmektedir¹¹. Modern psikiyatride, psikoanalitik yaklaşımın aksine izlenen fenomenolojik yaklaşım, Paul Briquet’in sınırlarını çizdiği ve tanımladığı “briquet sendromu”nu, somatizasyon bozuklukları adı altında Ruhsal Hastalıkların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı’na (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM-III) entegre etmiştir¹¹. DSM-III’te tanımlanan somatizasyon bozukluğu, farklı organ sistemlerini etkileyen çok çeşitli somatik semptomlarla karakterize edilmiştir. Ancak DSM-IV’te, özel isim kullanmak istenilmediği için daha tarafsız bir terim olan “somatizasyon” tercih edilmiştir¹². Aynı DSM-IV gibi Uluslararası Hastalık Sınıflaması (International Classification of Diseases and Related Health Problems-ICD) 10. baskısında da Briquet Sendromu tanımının yerine somatizasyon bozukluğu tanımını kullanmaya başlamıştır¹³.

Çoğu psikiyatrist, en iyi DSM tarafından örneklenen, bazı klinik semptomların olup olmaması ve ne kadar sürüp sürmediği ile ilgilenen fenomenolojik yaklaşımı takip etmektedir. Ancak, Kendell’a göre, hastalıkları mental ve fiziksel olarak ayırma ilkel ve yanlış

yönlendiricidir¹⁴ ve fiziksel belirtilerin psikolojik hastalıkların ifade edilmesinde çok önemli rolü vardır¹⁵. Bizim psikiyatrik tanı sistemimiz subjektif ve objektif olan hastalık fenomeninin sadece gözlemlenebilir olan bir kısmını tanı sistemine dahil edebilmektedir. Başka bir parça olan kişisel deneyim kategorize edilememektedir. Her ne kadar güncel psikiyatrik tanı sistemimiz son derece önemli olsa da pratikteki bu kısıtlılığı göz önünde bulundurmamak gereklidir. Değişen sosyokültürel değişkenlerin de tanı üzerinde büyük etkisi vardır. Hastalıkların tanımları zamanla ve toplumlar arasında da sürekli bir değişim içerisinde.

Somatik bozuklukların tanısal konsepti, Perley, Guze ve Woodruff’un 1960’larda yaptığı çalışmalara dayanmaktadır¹⁶⁻¹⁸. Amaçları, klinik bir durumu tutarlı ve tekrar edilebilir bir şekilde tanımlamak olan Perley, Guze ve Woodruff’un bu amaç için vurguladığı kelime “stabilite” idi. Her ne kadar tanısal kriterler gayet açık olsa da, semptomların sayısı ve çeşitliliği sebebiyle hastalığın tam hali pratikte nadir görülmekteydi. Bu yüzden DSM-IV kriterleri, basitleştirilmiş ve pratikte daha uygulanabilir hale getirilmiştir¹².

Günümüzde kabul edilmiş olan ICD ve DSM tanı ölçütlerinde tarihsel süreçte somatizasyon bozukluklarında önemli değişiklikler olmuştur. ICD altıncı baskısına kadar sadece ölüm nedenleri ile ilişkili rahatsızlıkları ele alırken altıncı baskı ile beraber hasar veren veya işlev kaybına yol açan rahatsızlıkları da sınıflandırma sisteminde ele almıştır ve ruhsal bozuklukları “Ruhsal, Psikonevrotik ve Kişilik Bozuklukları” kategorisinde değerlendirmiştir¹⁹.

Süreçte sınıflandırmalar gelişerek 1994’te kullanıma giren ICD-10 ile, somatizasyon ile ilişkili bozukluklar “Nevrotik, Stresle İlişkili ve Somatoform Bozukluklar” kategorisinde yer almaktadır (Tablo-1). Kullanıma yeni girecek ICD-11’de ise; “Bedensel endişe ve bedensel deneyim bozukluğu” kategorisinde değerlendirilecektir. ICD-10’da somatoform bozuklukların tanımı için kullanılan fiziksel veya tıbben açıklanacak bir neden bulunamaması kriteri eleştiriliyorken, ICD-11’de ‘kişiyi bu durumun sıkıntıya sokması, belirtiler üzerinde aşırı düşünme ve davranış gösterme özelliklerinin görülmesi gerektiği’ belirtilerek eleştirilerin dikkate alındığı görülmektedir²⁰ (Tablo-2).

Tablo 1. ICD-10 somatoform bozuklukları

Somatizasyon Bozukluğu
Farklaşmamış Somatoform Bozukluğu
Hipokondriak Bozukluk
Somatoform Otonomik Disfonksiyon
Kalıcı Ağrı Bozukluğu
Diğer Somatoform Bozukluklar
Somatoform Bozukluk, Tanımlanmamış

Tablo 2. ICD-11 bedensel endişe ve bedensel deneyim bozuklukları

Bedensel Endişe Bozukluğu
Beden Bütünlüğü Disforisi
Bedensel Endişe ve Bedensel Deneyimin Diğer Tanımlanmış Bozuklukları
Bedensel Endişe ve Bedensel Deneyimin Diğer Tanımlanmamış Bozuklukları

Geçmiş yıllarda tanıda pek çok pratik zorluk bulunmaktaydı. Bu zorlukların bazıları her kategorideki belirtilerin sürekli olarak devam ediyor olmasıydı. Diğer zorluklardan biri de başka psikiyatrik ve organik bozukluklarla üst üste denk gelebiliyor olmasından kaynaklanmaktaydı²¹. Örneğin DSM-IV'e göre 119 kişiyle yapılan bir çalışmada somatizasyon bozukluk kriterleri sadece 1 kişide sağlanabilmişken, 94 kişi farklılaşmamış somatoform bozukluk tanısı almıştır²². Yani tanısal kriterler bir kategori için çok sıkı iken, başka bir kategori için çok gevşektir. Ayrıca ikisi de önemli somatoform semptomları olan bireylerin çoğunluğunu genel popülasyondan ayırmak için yararlı bir araç olarak

hizmet etmemekteydi. *DSM-IV*, somatoform konseptler ile ilgili klinik olarak yeterince geçerli ve kullanışlı bir anlayış geliştirememiştir (Tablo-3). 2009'da hekimlerle yapılan bir anket çalışması, somatoform bozuklukların ve alt gruplarının DSM-IV tanımlarının birçok hekim için belirsiz olduğunu ortaya koymuştur²³. Şaşırtıcı olmayan bir şekilde, klinisyenler sınıflandırma sistemini yeterince kullanmamışlardı ve yüksek prevalansa sahip oldukları bilinmesine rağmen, bu bozukluklar ciddi şekilde yetersiz teşhis edilmişti²⁴. DSM-5 ile bu eleştirileri dikkate alarak değişikliklere gidilmiştir (Tablo-4).

Tablo 3. DSM-4 somatoform bozuklukları

Somatizasyon Bozukluğu
Farklaşmamış Somatoform Bozukluğu
Hipokondriazis
Ruhsal Etkenlere Bağlı Ağrı Bozukluğu
Başka Türü Sınıflandırılmamış Somatoform Bozukluklar
Beden Dismorfik Bozukluk
Konversiyon Bozukluğu

Tablo 4. DSM-5 bedensel belirti bozuklukları ve ilişkili bozukluklar

Bedensel (Somatik) Belirti Bozukluğu
Hastalık Kaygısı Bozukluğu
Dönüştürme (Konversiyon) Bozukluğu (İşlev gören Nöroloji Belirtisi Bozukluğu)
Yapay Bozukluk
Diğer Sağlık Durumlarını Etkileyen Ruhsal Etkenler
Tanımlanmış Diğer Bir Bedensel Belirti Bozukluğu ve İlişkili Bozukluk
Tanımlanmamış Diğer Bir Bedensel Belirti Bozukluğu ve İlişkili Bozukluk

DSM-5 SINIFLANDIRMASI

Bedensel (somatik) belirti bozukluğu

Bedensel belirti bozuklukları bazı semptomlarla hastaneye başvuran ve yapılan incelemeler sonucunda açıklanacak bir neden bulunamayan ve halk arasında “strestendir” diye bilinen bir bozukluktur. Tıp dünyasında ise; “tıbbi olarak açıklanamayan belirti” olarak ifade edilse de bir semptomun tıbbi olarak açıklanamayacağını ispatlamak zordur ve “tıbbi” ifadesinin de ne demek olduğunu açıklamak zor olduğu için bu ifadenin geçerliliği düşüktür²⁵. Bu semptomlara eşlik eden bir ruhsal stres faktörü varsa ve semptomlara yönelik inceleme yapan hekimin semptomları açıklayabilecek bir neden bulamaması bu tanıya yaklaşmasını kolaylaştırır.

Bebeklik zamanında henüz dil gelişiminin olmadığı dönemlerde yaşanan duygu ve stres somatik

belirtilerle ifade edilmekteydi. Birey büyüdükçe gelişen dil sayesinde sözel olarak yaşadığı bu durumu ifade edebilmeye başlamaktadır. Biyolojik, genetik, psikodinamik ve kültürel nedenler sayesinde bu gelişim sağlanmaktadır. İnsanlık tarihi boyunca o dönemin fiziksel koşullarıyla açıklanamayan bedensel belirtiler olmuştur²⁶.

DSM-II’de tıbben açıklama getirilemeyen belirtiler, “Nevrozlar, Psikofizyolojik Bozukluklar ve Özel Belirtiler” kategorisinde yer almıştır. Nevrozlar ise; histerik nevroz, nevrastenî, depersonalizasyon, hipokondriasis ve diğer nevrozlar olarak alt sınıflarla incelenmiştir²⁷. Somatizasyon bozukluğu tanımı DSM-III ile ilk kez sınıflandırma sisteminde kendisine yer bulmuştur²⁸. DSM-IV ile somatizasyon bozukluğu “Somatoform bozukluklar” kategorisinde değerlendirilirken DSM-5’te “Bedensel Belirti Bozuklukları” kategorisinde ifade edilmiştir (Tablo-5 ve 6)²⁹.

Tablo 5. DSM-IV somatizasyon bozukluğu tanı kriterleri

<ul style="list-style-type: none"> 30 yaşından önce birkaç yıllık bir dönemde ortaya çıkan tedavi arayışları, toplumsal, mesleki veya diğer işlevsellik alanlarında önemli ölçüde bozulma
<ul style="list-style-type: none"> Aşağıdaki belirtilerin her biri herhangi bir zamanda ortaya çıkmalı Dört ağrı belirtisi İki gastrointestinal sistem belirtisi Bir cinsel belirti Bir yalancı nörolojik belirti
<ul style="list-style-type: none"> Yeterli incelemeler sonucunda B ölçütlerindeki belirtilerin hiç birisi tıbbi olarak veya bir madde ile açıklanamaz.
<ul style="list-style-type: none"> Bağlantısı olan bir tıbbi durum olsa bile orantısız fazla bir şekilde işlevsellikteki kayıp olur.

Tablo 6. DSM-5 bedensel (somatik) belirti bozukluğu tanı kriterleri

<ul style="list-style-type: none"> Sıkıntı veren ya da günlük hayatını büyük derecede etkileyen bir veya daha fazla bedensel bir belirti varlığı
<ul style="list-style-type: none"> Aşağıdaki belirtilerin en az biri somatik belirtilere eşlik eder Belirtilerle orantısız, süreğen düşünceler Sağlık veya belirtiler ile ilgili yüksek düzeyde kaygı Bu belirtilere veya kaygıya fazla miktarda zaman ve enerji harcama
<ul style="list-style-type: none"> Herhangi bir belirti sürekli olmasa bile belirti gösteriyor olma durumu 6 aydan uzun süreklilik gösterir.

DSM-5, psikiyatri ve tıp arasındaki ara yüzün karmaşıklığını daha iyi tanımaktadır³⁰. Somatik semptomları ve anormal düşünceleri, duyguları ve davranışları olan bireylerde teşhis edilmiş bir tıbbi durum olabilir veya olmayabilir. Somatik semptomlar ve psikopatoloji arasındaki ilişki bir spektrum boyunca mevcuttur ve DSM-IV’e göre somatizasyon bozukluğu için gereken yüksek semptom sayısı bu spektruma uyum sağlayamamıştır. Somatizasyon bozukluğunun teşhisi, esasen tıbbi olarak

açıklanamayan semptomların uzun ve karmaşık bir semptom sayımına dayanıyordu. Bedensel belirti bozukluğu, DSM-5’in yayınlanmasıyla ortaya çıkan bir tanıdır. Somatizasyon bozukluğu, farklılaşmamış somatoform bozukluk, hipokondriasis ve ağrı bozukluğu tanılarını ortadan kaldırmıştır (Tablo-6). Eski tanı kriterlerinde birden fazla sisteme ait belirtilerin olması gibi katı tanı kriterlerinden dolayı tanı koymak oldukça zordu³¹. Bunlardan dolayı hastalık prevalansı çok düşüktü³². ICD-10’da ‘en az 2

yıl süren, tıbbi olarak açıklanamayan birden fazla belirtinin oluşuyla beraber belirtilerin çözümü için verilen önerileri reddetme, işlevsellikte bozulma' tanı kriterleri mevcutken, DSM-IV'te süre ölçütü verilmezken 30 yaşından önce başlaması gerektiğine vurgu yapılmıştır. DSM-5 ile yaş ölçütü kaldırılıp belirtilerin en az altı ay sürmesi gerektiğine ve tıbbi olarak açıklanamaz gibi bir ifade kullanmaksızın bu belirtilerin kişinin düşünce, duygu ve davranışları üzerine etkilerine değinilmiştir.

Değişen bu tanı kriterleri ile kronik tıbbi bir hastalığın seyri sırasında hatalı olarak ruhsal bozukluk tanısı alma eleştirisini getirmiştir ancak bu belirtilerle beraber oluşan aşırı zihinsel uğraşlar tanı kriteri sayesinde önüne geçilmeye çalışılmıştır. Buna rağmen kronik hastalıklar seyriinde gözlenen durumlarda tanı karmaşasına yol açmaktadır^{33,34}. Bir çalışmaya göre bu ölçütler kullanıldığında kanser hastalarının %15'i, kalp rahatsızlığı mevcut olanların %15'i, kronik ağrı ve iritabl bağırsak sendromu mevcut olanların %25'i bedensel belirti bozukluğu olarak değerlendirilebilir ve genel toplumun %7'sinin yanlış tanı alabileceği ifade edilmektedir³⁵. 2020 yılında yapılan çok merkezli bir çalışmada; katılımcıların bedensel belirti bozukluğu tanısı alma oranının %33.8 olduğu görülmüştür³⁶. Değişen tanı kriterlerinin getirdiği zorluklardan biri; geçmişte tanı almış kişilerle günümüz arasında karşılaştırmalı tanı yapılamıyor oluşudur³⁴.

Tarihsel süreçte bedensel belirti bozuklukları tanı kriterleri için pek çok çalışma yapılmıştır. Birçok eleştiri ve önerilerle günümüzdeki halini almıştır. Sınıflandırma üzerine süreçte bu kadar değişiklik yapılmasının bir nedeni, bozukluğun başlamasında birden çok etkenin etkili olması olabilir. Almanya'da genel toplum üzerinde yapılan bir çalışmada toplumun önemli bir çoğunluğu bedensel belirti bozukluğunun en önemli sebebinin iş stresi olabileceğini düşünmektedir³⁷. Hekimlerin tıbbi bir durumu gözden kaçırmamak için üzerinde hissettiği baskıyla, hastayı psikososyal açıdan değerlendirememesi nedeniyle bedensel belirti bozukluğuna sahip kişiler tıbbi, ekonomik ve sosyal açıdan sorunlar ile karşı karşıya kalmaktadır³⁸.

Hastalık kaygısı bozukluğu (hipokondriazis)

Hipokondriazis veya sağlık anksiyetesi, kişinin ciddi bir hastalığa yakalanma konusunda aşırı ve gereksiz yere endişe duyması ile karakterize duruma verilen addır. Gerçekten kişiyi destekleyici bir semptom

olsun olmasın, bu kişiler sürekli olarak hasta olmanın endişesiyle yaşarlar ve var olan semptomlarını da abartarak ele alırlar³⁹.

Yaklaşık 2000 yıllık bir geçmişi olan bu hastalığın⁴⁰ tarihi insan kişiliğinin ve davranışlarının araştırılmaya başlanması ile birlikte başlamaktadır. İnsan davranışı ve karakteri ilk çağlardan beri her zaman son derece ilgi çeken ve üzerinde uğraşılan bir konu olmuştur. Bu konuyla ilgili bilinen ilk çalışmalar eski Yunan tıbbına kadar geriye gidebilmektedir. Klasik antik dönem ve sonrasında dominant hale gelen Hipokratik tıp, temelini dört elemente bağlı doğa yorumundan yola çıkarak dört vücutsal sıvıya dayandıran rasyonalist bir yaklaşımdır. Her nasıl ki doğayı dört element oluşturduysa, insanın da sağlığını temelinde bu dört elementle ilişkili dört sıvı olmalıydı. Bu teorinin kökenleri her ne kadar antik mezopotamyaya kadar uzanıyor olsa da tam anlamıyla tıbbi bir teori haline getiren eski Yunan doktoru Hippocrates ve sonrasında gelen Romalı doktor Galen idi⁴¹.

Hippocrates dört sıvıyı kan, safra, balgam ve kara safra olarak sıralandırmıştır⁴². Ancak kara safra var olmayan bir sıvıydı. Bu teoriye bağlı bir şekilde gelişen dört ana kişilik tipi tesisinde her dört sıvı bir temel kişilik özelliğini temsil ediyordu ve fazlalığı da sadece biyolojik hastalıklara değil, aynı zamanda farklı psikolojik sorunlara sebep oluyordu. Örneğin, kanın yaşam gücü ve canlılık verdiğini düşünen bu dönemin doktorları kişinin kanının fazladan balgam ile "kaynıyor" olmasının ve beyne çıkmasının mani veya hipomani benzeri semptomlara sebep olduğunu düşünüyorlardı⁴³. Fazla balgamın hava yollarını tıkamasının ise; kişinin hava yollarını açmak için konvülsiyona girmesine yol açtığı düşünülüyordu. Bir önceki dönemde yaygın olan "kutsal hastalık" yaklaşımının aksine bu yaklaşım epilepsiyi Tanrı Apollo'nun bir hediyesi olarak değil de mantığa uygun bir şekilde açıklamaya çalışıyordu⁴⁴. Bizim asıl ilgi alanımız olan kara safra ise melankoli ile ilişkilendiriliyordu.

Bu dönemde yavaş yavaş oluşmaya başlayan "melankoli" kavramı günümüzdeki depresyon ve hastalık anksiyetesi kavramlarının atası olarak kabul edilebilecek bir kavramdır. Temel bir kişilik özelliği olarak kabul edilen melankoli; deprese bir duygudurum hali, sürekli yakınmalar, özellikle gastrointestinal, fiziksel semptomlar ve bazen de halüsinasyonlar ve delüzyonlarla karakterize bir bozukluktur⁴⁵. Bu dönemde hala depresyondan daha çok hastalık hastası olma halini ve gastrointestinal yakınmaları ifade eden melankoli kavramı, ilerleyen

dönemlerde daha çok depresyonla alakalı bir kavram olmaya başlayacak ve modern psikiyatrideki depresif bozukluğun atası olacaktır⁴⁰. Fizyolojik fonksiyonu hala anlayışlamamış olan dalak ise, kara safranın kaynağı olarak görülüyordu⁴⁵. Hippocrates ve Galen'in temellerini attığı bu klasik tıp anlayışı ciddi bir değişikliğe uğramadan ortaçağ boyunca skolastik kilise eğitiminin içinde devamlılığını sürdürdü. Bu dönemde klasik tıp teorilerine sadece bazı katkılar al-Buhari ve İbn-i Sina tarafından yapıldı ve bunlar da ortaçağ tıp eğitiminin merkezinde yerlerini buldular^{46,47}. Rönesans bilimi döneminde klasik ekolün sorgulanmaya başlaması beraberinde bilim devrimini ve akılcı düşünceye eşlik eden empirizmi de getirdi.

Bilim devriminin gelişmeye başlamasıyla humor teorisi zamanla hakimiyetini kaybetse de, dalak yine de fonksiyonu hala bilinmiyor olduğu için melankoli anlayışındaki yerini korumaya devam etti. Dahası, artık "dalak hastalığı" kadınlardaki uterustan yükselen buharlarla açıklanan histerinin erkeklerdeki bir karşılığı olarak kabul görmeye başlamıştı⁴⁰.

Kültürel alanda da kendine birçok karşılık bulan "dalağa", Shakespeare'in eserlerinden⁴⁸ Kant'ın kitaplarına kadar pek çok yerde atıflar yapıldı⁴⁰. Zamanla melankoli içerisindeki semptomlar ayrı ayrı incelenmeye başlandıkça melankoli daha çok depresyonu, hipokondriazis kavramı da daha çok sürekli yakınmaları, açıklanamayan fiziksel semptomları ve hasta olmaya karşı abartılı bir endişeyi temsil etmeye başladı. "Hipokondriyum sorunu" anlamında kullanılan bu kelime artık melankolik kişilerin hastalığa karşı anksiyetesini vurgulayan bir kavramdı. Genellikle hipokondriak hastalarda anksiyete ve depresyonun ürettiği fiziksel semptomlar gastrointestinal sistemle ilişkili olduğundan, hastalığın bir karın hastalığı olduğunu düşünmek iyice oturmuştu.

Hipokondriazise yaklaşım Robert Burton'un (1577-1640) klasik tıp ekolündeki yaklaşımıyla, Thomas Sydenham (1624-1689) ve Thomas Willis'in (1621-1675) yaklaşımları arasında kritik bir değişime uğradı⁴⁰. Diğer psikolojik rahatsızlıklarda olduğu gibi santral sinir sisteminin (SSS) işlevinin ve insan davranışlarına olan etkisinin anlaşılmasına başlanması ile artık nörolojik bir rahatsızlık olarak ele alınmaya başlamıştı. Sir Richard Blackmore (1654-1729) ise; bu dönemde hala dalak adını verdiği ve aşırı yemek yemekle beraber, İngiltere'deki en yaygın iki hastalıktan biri olarak saydığı hipokondrinin dalaktan yayılan buharlar sonucu olamayacağını, çünkü

dalaktan beyne bu buharların yükselebilecekleri yolların bulunmadığını yazmaktaydı⁴⁰. Yavaş yavaş dalak veya farklı bir karın içi organın hastalığı yerine nörolojik bir hastalık olarak kabul edilmeye başlanan hipokondriazis, hastada var olmayan bir hastalığa inancından dolayı artık deliliğin bir formu veya en hafif versiyonu olarak görülmeye başlanmıştı. Bazı hipokondriakların ciddi delüzyonlarının olması bu yaklaşımı daha çok destekliyordu. Örneğin; bu hastalarda yaygın olarak görülen sağlıklarına yönelik en büyük endişeleri aldıkları bir ilaçtan sonra vücutlarının cama dönüştüğüne inanıyor olmaları ve "kırılmamak" için ciddi anlamda çekinceli davranmaya başlamış olmalarıydı. John Locke da eserlerinde delilikten bahsederken bu delüzyonel hipokondriakları örnek veriyor ve hipokondrinin deliliğin hafif bir formu olduğunu yazıyordu⁴⁰.

Artık fiziksel bir karın içi organ hastalığından çok sinir sistemiyle ilişkili mental bir rahatsızlık olarak düşünülen hipokondri yeni yeni oluşmaya başlayan psikiyatrinin ilgi alanına doğru giriyordu. Delilik kavramının hastalar için aşağılayıcı bir anlamının olması ve hastalığı gerçeklikten bağı kopmuş psikotik hastalardan ayırtmakta yetersiz kalması, William Cullen'in döneminde sinir sistemine bağlı zihinsel rahatsızlıkları tanımlamak için "nevroz"(neurosis) kavramını üretmesinin önünü açtı. Sadece hipokondriyi değil, pek çok psikiyatrik rahatsızlığı şemsiyesi altına alan bu kavram uzun yıllar boyunca tanısal ayrımlar yapılabilecek şekilde kullanıldı⁴⁰. Nevrozları son derece detaylı bir biçimde inceleyen ve psikodinamik teorisini bunların üzerine inşa eden Freud, hipokondriyi konumlandırmakta zorluk çekiyor ve teorideki bir boşluk olarak görüyordu. O dönemde çok daha baskın olan psikodinamik ve teorik yaklaşımı benimseyen ilk üç DSM'den sonra DSM-IV daha fenomenolojik bir yaklaşımı ve empirik kanıtlara dayalı yaklaşımı benimsemeye başladı⁴⁹.

ICD-10'da hipokondriazis mental ve davranışsal bir bozukluk olarak, DSM-IV'te somatoform bozukluklardan biri olarak tanımlanmıştır. DSM-5 ile hipokondriazis tanısı ortadan kalkarak, belirtileri bedensel belirti bozukluğu ve hastalık anksiyetesi bozukluğu başlıkları altına dağılmıştır. Günümüzde, DSM IV'e göre hipokondriazis tanısı alan hastaların %75'i bedensel belirti bozukluğu tanısı, geriye kalan %25'i ise hastalık anksiyetesi tanısı almaktadır²⁹. ICD 11 yaklaşımını hipokondriazisi OKB veya ilişkili bozukluklar başlığı altında değerlendirmeye başlayarak değiştirmiştir (Tablo-7 ve 8).

Tablo 7. DSM-5 hastalık kaygısı bozukluğu tanı kriterleri

• Ciddi bir hastalığı olduğunu veya olacağını düşünme
• Az ya da hiç bedensel belirti olmaz, başka bir hastalık varsa veya hastalık çıkma durumu olsa bile orantısız bir şekilde ilgi vardır.
• Sağlıkla ilgili yüksek düzeyde kaygı mevcuttur ve kolaylıkla sağlıkla ilgili konularda korkuya kapılır.
• Sağlıkla ilgili aşırı davranışlar gösterir (örn. sık sık tarama testlerine girmek) ya da kaygılarına rağmen uygunsuz biçimde kaçma içindedir. (örn. hastaneye, doktora veya tedaviye katılmamak)

Tablo 8. ICD-10 hipokondriasis tanı kriterleri

• DSM-IV'te hipokondriasis altı temel kriterle tanımlanmıştır. Bunlar; kişinin vücutsal semptomlarını yanlış yorumlaması sonucu ciddi bir hastalığı olduğu veya olacağı düşüncesiyle fazla alakadar olması, bu alaka ve endişelerin sürekli tıbbi kontrol ve güvencelere rağmen geçmemesi, kişinin hatalı inancının delüzyonel yoğunlukta olmaması, bu uğraşın kişinin sosyal hayatını ve çalışma hayatını klinik derecede etkiliyor olması, en az altı aydır durumun devam ediyor olması ve bu durumun başka bir psikolojik rahatsızlıkla (yaygın anksiyete bozukluğu, OKB, panik bozukluk, majör depresif bozukluk, ayrılma anksiyetesi ya da başka bir somatoform bozukluk) daha iyi açıklanamıyor olmasıdır ⁵⁰ . En az altı aydır devam eden, kişinin en az iki tane ciddi hastalığa sahip olduğu düşüncesine sahip olması veya kişinin düşündüğü bedensel bir bozukluk ile fazla ilgili olması
• Bu abartılı alakadarlık durumunun kişiye sosyal hayatını sürdürmekte zorluk çektirecek boyutta sürekli rahatsızlık veriyor olması ve tıbbi yardım arıyor olmaya itmesi
• Ciddi bir fiziksel rahatsızlığının olmadığına yönelik verilen tıbbi tavsiyeleri kişinin kabul etmemesi ve rahatlamaması, rahatlama da 1-2 hafta içerisinde yeniden başka bir yerden tıbbi görüş alma ihtiyacı hissetmesi
• Şizofreni veya ilişkili bir bozuklukla ve başka bir duygudurum bozukluğu sırasında yaşanıyor olmamasıdır.

Bütün gelişmelerle beraber hipokondriasis hala araştırılmakta ve tedaviler konusunda gelişime açıklığını korumaktadır. Hastalardaki gastrointestinal semptomların varlığı ve beyin-bağırsak ilişkisinin yeni yeni anlaşılmasına başlanmasıyla mikrobiyota ve SSS arasındaki ilişkiler daha iyi kavranabilir ve hastalığın sınıflandırmasında, tanı kriterlerinde değişikliğe yol açabilir. Bu alanda yapılacak gelecek çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Konversiyon bozukluğu (işlev gören nöroloji belirtisi bozukluğu)

Konversiyon bozukluğu, tıbbi olarak açıklanamayan, istemli motor ve duyu fonksiyonunu etkileyen semptomlarla kendini gösteren bir psikiyatrik hastalıktır⁵¹. DSM-IV ve ICD-10 gibi modern sınıflandırma sisteminde konversiyon bozukluğu terimi histerinin yerini almıştır. Bu tanı sistemlerinde konversiyon bozukluğu demek için nörolojik semptomların organik bir sebebe bağlı olmaması gerekmektedir. DSM-IV konversiyon bozukluğunun dört alt tipini listelemiştir; motor, duysal, nöbetler ve mikst tip. İçsel çatışmalar ve stres gibi faktörlerin oluşan bu semptomlarla uyumlu olduğu görülmüştür⁵². Organik hastalıklardan bağımsız olarak gelişen bu semptomların bilinç dışı çatışmayı

yansıttığını öne süren Sigmund Freud, konversiyon bozukluğu terimini icat etmiştir⁵³.

Konversiyon bozukluğunun yaygın semptomları; körlük, felç, distoni, konversif nöbetler, yutma güçlüğü, halüsinasyonlar, motor tikler, yürüme güçlüğü, anestezi olarak sayılabilir⁵⁴. Konversiyon bozukluğu olan hastalarda bu semptomlar doğrudan organik bir nedenden kaynaklanmaz, daha ziyade psikolojik bir çatışma sonucu oluşur. Konversiyon bozukluğu teşhisi konan hastalar herhangi bir hastalığı taklit etmemektedirler. Dinamik bakışa göre konversiyon bozukluğu, çatışmalar ve yakın zamanda ortaya çıkan stres faktörleri ile ilişkilidir. Semptomlar, hastanın yasaklanmış bir arzusu ile vicdanı arasındaki bilinçsiz çatışmanın bir sonucu olarak ortaya çıkar. Konversiyon semptomları, sembolik olarak, bireyin kabul edilemez arzusunun tam farkındalığı olmaksızın kısmi bir arzunun yerine getirilmesini temsil eder (ör. cinsel arzu-vajinismus, uyanılma-senkop, öfke-felç)⁵².

Konversiyon ifadesini literatüre kazandıran kişiler Freud ve Breuer olmuştur. DSM-I'de "Konversiyon reaksiyonu" olarak sınıflandırılmıştır⁵⁵. DSM-II'de başlığın adı "histerik psikonevroz, konversiyon tipi" olmuş ve güzel aldırma bulgusunun önemine değinilmiştir. DSM-III'ten DSM-IV'e geçerken bu belirtilerin oluşumunun nedeni olarak dinamik

yaklaşımlarla ilgili tanım yerine “psikolojik etkenlerle alakalı çatışma veya stresin neden olduğu belirtiler”

kriteri getirilmiştir. DSM-5 ile psikolojik stres faktörü kriteri kaldırılmıştır (Tablo 9).

Tablo 9. DSM-5 konversiyon bozukluğu tanı kriterleri

• Bir ya da daha çok, istemli motor ya da duyuşsal nörolojik işlev bozukluğu ile ilgili belirti
• Klinik bulgular ve belirtiler arasında bilinen nörolojik veya genel tıp durumları arasında uyumsuzluk olduğuna dair kanıtlar sunar.
• Bu belirti başka bir sağlık durumu ya da ruhsal durumla daha iyi açıklanamaz.
• Bu belirti, klinik açıdan belirgin bir işlevsellikte düşmeye neden olur.

Dünya Sağlık Örgütü'nün sınıflandırma sistemi olan ICD'nin 9. baskısında hem konversif hem de dissosiyatif olguları kapsayan “Histeri” ifadesi kullanılmasına karşın, ICD-10'da dissosiyatif bozukluklar başlığına alınmıştır. ICD-11'de ise, dissosiyatif bozukluklar başlığında devam edecektir.

Yapay bozukluk

Yapay bozukluk, bilinçli olarak psikolojik veya fiziksel semptomların, hasta olarak gözükme için üretilmesi ya da taklit edilmesidir. Yapay kelimesi Latince facere'den (yapmak) gelmektedir. Yapay bozukluk temaruz ve histeri arasındaki spektrumunda yer almaktadır⁵⁶. Her ikisi de yaklaşık bin yıldır belgelenen bozukluklardır. Yapay bozukluk terimini ilk kullanan kişi Hector Gavin'dir (1838). Gavin, bakım ve ilgi uyandırmak ya da görevlerinden kaçmak isteyen denizci askerler için bu terimi kullanmıştır. Ancak Gavin, Forbes ve Tweedie'nin 1833 yılında yazdıkları Cyclopædia of Practical Medicine'den bu

terimi alıntılamıştır. Bu terim sonraki 100 yıl boyunca düzensiz bir şekilde kullanılmıştır ta ki 1951'de Richard Asher'in yazdığı ufuk genişletici makalesine kadar. “Munchhausen Sendromu” olarak isimlendirdiği bu hastalığı, inanılmaz semptomlarla kendini hastaneden hastaneye sürükleyen ve tıbbi bir ilgi arayan hastalar için kullanmıştır⁵⁷. İsmi Hanoverli süvari kaptanı, Karl Friedrich Hieronymus Freiherr von Münchhausen'den alan Munchhausen Sendromu, sosyopati ve dramatik hastalık öyküleri ile başvuran hastaları tanımlamaktadır.

DSM-III'te ilk kez, belirtilerin istemli olarak üretilmesine ve hasta rolünün benimsenmesine değinilmiştir. DSM-III-R'de belirtilerin istemli çıkarıldığına ancak hasta olma rolünün bilinçdışı bir ihtiyaçtan kaynaklandığı üzerinde durulmuştur. DSM-IV ile bakımverenin yapay bozukluğu tanısı da eklenmiştir ve bilinçdışı olmasıyla DSM-III-R'de olduğu gibidir. DSM-5 ile değişmeden devam etmiştir (Tablo 10).

Tablo 10. DSM-5 yapay bozukluk tanı kriterleri

• Kişide yanıltıcı, fiziksel ya da psikolojik düzmece belirtiler çıkarma davranışı vardır.
• Kişi, kendisini, başkalarına hasta, iş göremez olarak sunar.
• Açık dış ödülleri olmasa bile yanıltma davranışı belirgindir.
• Bu davranış, sanrılı bozukluk ya da diğer bir psikotik başka bir ruhsal hastalıkla daha iyi açıklanamaz.

Etiyolojik verilerin kısıtlılığı, etiyojolojiye yönelik teorilerin gelişmesini engellemiştir. 1913 yılında Alman psikiyatr ve filozof Karl Jaspers Genel Psikopatoloji metninde; hayal oyunu bir kez başlatıldığında, çoğunlukla kendini aldatma, kendini teslim etme ve bir dürtüden doğan hayali bir varoluşu yol açacağını vurgulamıştır. 1951 yılında Asher ise, ‘mümkün olduğunca herkesi aldatmaya yönelik yoğun bir istek ve yalan söylemiş olmak için yalan söylemek’ cümlelerini kullanmıştır. 1969 yılında Pilowsky, tamamen bilinçsiz ihtiyaçlardan doğan suçluluk

duygusunu yatıştırılmaya ve bilinçli olarak ödül arayışına bağımlı hale gelmeye kadar bir spektrum önermiştir. Çocuklukta yaşanan fiziksel ya da cinsel istismarlardan sonra yapay bozukluğun ortaya çıkmasını, psişik benliği zarardan korumak için beden ve ruh arasındaki bir bölünmeye bağlamıştır⁵⁸.

SONUÇ

Sonuç olarak sebebi bulunamayan bedende gözlenen bazı belirtileri tarih boyunca histeri, melankoli,

hipokondriazis gibi tıbbi veya büyü, şeytan gibi dinsel ifadelerle tanımlama ihtiyacı duyulmuştur. Her dönemde bu belirtiler için tanımlama ihtiyacı duyulmasının en büyük sebebi toplumsal ve sosyal alanda önemli bir işlev kaybı yaratmasıdır. 20. yüzyıla gelindiğinde, tıbbın daha sistematikleşmesi sayesinde sebebi bulunamayan bazı bedensel belirti veya düşünceler psikiyatri nozolojisinde klinik uygulamaların ışığında günümüz sınıflandırma sistemlerine çeşitli değişikliklerle ulaşmıştır. Klinik, epidemiyolojik araştırmalar ve etiyolojik çalışmaların devam etmesi ile günümüzde de tarihte olduğu gibi sınıflandırma ve tanı kriterleri revize edilmektedir.

KAYNAKLAR

- Steinbrecher N, Koerber S, Frieser D, Hiller W. The prevalence of medically unexplained symptoms in primary care. *Psychosomatics*. 2011;52:263–71.
- Micale MS. *Approaching Hysteria: Disease and Its Interpretations*. Princeton, NJ, Princeton University Press, 2019.
- Wilson JVK, Reynolds EH. Translation and analysis of a cuneiform text forming part of a Babylonian treatise on epilepsy. *Med History*. 1990;34:185–98.
- Oppenheim AL. The interpretation of dreams in the ancient near east. with a translation of an Assyrian dream-book. *Transactions of the American Philosophical Society*. 1956;46:179–373.
- Reynolds EH, Wilson JVK. Stroke in Babylonia. *Arch Neurol*. 2004;61:597–601.
- Littre MPE. *Oeuvres complètes d'Hippocrates*. Baillière; 1861.
- Veith I. *Hysteria: The History of a Disease*. Chicago and London. University of Chicago Press. 1965;14:24.
- Hollfield MA. Somatoform disorders. In: BJ Sadock VS, editor. *In Kaplan&Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry*. 8th ed. Baltimore, LWW, 2005.
- Ünal S. Bir anlatım tarzı olarak bedenselleştirme. *Anadolu Psikiyatri Derg*. 2002;3:52–55.
- Freud S, Breuer J. *Studies on Hysteria*. se, 2. London, Hogarth, 1895.
- Widom CS. *Sex Roles and Psychopathology*. New York, Plenum Press, 1984.
- APA. *DSM-IV Tanı Ölçütleri Başvuru Elkitabı*. Ankara, Hekimler Yayın Birliği; 1994.
- World Health Organization (WHO). *The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders: clinical descriptions and diagnostic guidelines*. Geneva, World Health Organization, 1992.
- Kendell RE. The distinction between mental and physical illness. *Br J Psychiatry*. 2001;178:490–3.
- Turner MA. Psychiatry and the human sciences. *Br J Psychiatry*. 2003;182:472–4.
- Perley MJ, Guze SB. Hysteria—the stability and usefulness of clinical criteria: A quantitative study based on a follow-up period of six to eight years in 39 patients. *N Engl J Med*. 1962;266:421–6.
- Guze SB. The diagnosis of hysteria: what are we trying to do? *Am J Psychiatry*. 1967;124:491–8.
- Woodruff RA. Hysteria: An evaluation of objective diagnostic criteria by the study of women with chronic medical illnesses. *Br J Psychiatry*. 1968;114:1115–9.
- Çetin Ş, Varma GS, Özdel O. Bedensel belirti bozukluğu olan bir grup hastada genososyogram ile travmanın izleri. *Kıbrıs Türk Psikiyatri ve Psikoloji Dergisi*. 2021;3:63–9.
- Gureje O, Reed GM. Bodily distress disorder in ICD-11: problems and prospects. *World Psychiatry*. 2016;15:291.
- Escobar JI, Waitzkin H, Silver RC, Gara M, Holman A. Abridged somatization: a study in primary care. *Psychosom Med*. 1998;60:466–72.
- Lynch DJ, McGrady A, Nagel R, Zsembik C. Somatization in family practice: comparing 5 methods of classification. *Prim Care Comp J Clin Psychiatry*. 1999;1:85.
- Dimsdale J, Sharma N, Sharpe M. What do physicians think of somatoform disorders? *Psychosomatics*. 2011;52:154–9.
- Levenson JL. The somatoform disorders: 6 characters in search of an author. *Psychiatr Clin North Am*. 2011;34:515–24.
- Croicu C, Chwastiak L, Katon W. Approach to the patient with multiple somatic symptoms. *Med Clin*. 2014;98:1079–95.
- Lipowski ZJ. Somatization: the concept and its clinical application. *Am J Psychiatry*. 1988;145:1358–68.
- Kırpınar İ. Somatizasyon ve bedensel belirti bozuklukları. *Konsültasyon Liyezon Psikiyatrisi*. 2019;1:295-312.
- American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. American Psychiatric Association Washington, DC; 1980.
- APA. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-5*. Arlington, VA, American Psychiatric Association, 2013.
- Dimsdale JE, Creed F, Escobar J, Sharpe M, Wulsin L, Barsky A et al. Somatic symptom disorder: an important change in DSM. *J Psychosom Res*. 2013;75:223–8.
- Smith JK, Józefowicz RF. Diagnosis and treatment of somatoform disorders. *Neurol Clin Pract*. 2012;2:94–102.
- Hüsing P, Löwe B, Toussaint A. Comparing the diagnostic concepts of ICD-10 somatoform disorders and DSM-5 somatic symptom disorders in patients from a psychosomatic outpatient clinic. *J Psychosom Res*. 2018;113:74–80.
- Mayou R. Is the DSM-5 chapter on somatic symptom disorder any better than DSM-IV somatoform disorder? *Br J Psychiatry*. 2014;204:418–9.

34. Barsky AJ. Assessing the new DSM-5 diagnosis of somatic symptom disorder. *Psychosom Med.* 2016;78:2–4.
35. Frances A. The new somatic symptom disorder in DSM-5 risks mislabeling many people as mentally ill. *BMJ.* 2013;346.
36. Cao J, Wei J, Fritzsche K, Toussaint AC, Li T, Jiang Y et al. Prevalence of DSM-5 somatic symptom disorder in Chinese outpatients from general hospital care. *Gen Hosp Psychiatry.* 2020;62:63–71.
37. von dem Knesebeck O, Lehmann M, Löwe B, Lüdecke D. Causal attributions for somatic symptom disorder. *J Psychosom Res.* 2020;129:109910.
38. Morabito G, Barbi E, Cozzi G. The unaware Physician's role in perpetuating somatic symptom disorder. *JAMA Pediatr.* 2020;174:9–10.
39. Kring AM, Davison GC, Neale JM, Johnson SL. *Abnormal Psychology.* New York, Wiley, 2007.
40. Bass C. *Hypochondriasis: Modern Perspectives on an Ancient Malady*-Starcevic V, Lipsitt DR, editors, Oxford University Press, 2001, Hardback, @ \$42.50, ISBN 0195126769. *J Psychosom Res.* 2002;6:1187.
41. Sudhoff K. *Essays in the History of Medicine.* Medical Life Press; 1926.
42. Merenda PF. Toward a four-factor theory of temperament and/or personality. *J Pers Assess.* 1987;51:367–74.
43. Ahonen M. Ancient philosophers on mental illness. *Hist Psychiatry.* 2019;30:3–18.
44. Farrington B. *Science and Politics in The Ancient World.* Routledge, 2016.
45. Riva MA, Ferraina F, Paleari A, Lenti MV, di Sabatino A. From sadness to stiffness: the spleen's progress. *Int Emerg Med.* 2019;14:739–43.
46. Lutz PL. *The Rise of Experimental Biology: An Illustrated History.* Totowa, NJ, Humana Press, 2002.
47. Dalfardi B, Yarmohammadi H, Ghanizadeh A. Melancholia in medieval Persian literature: The view of Hidayat of Al-Akhawayni. *World J Psychiatry.* 2014;4:37.
48. Stanley E. Polysemy and Synonymy and how these Concepts were Understood from the Eighteenth Century onwards in Treatises, and Applied in Dictionaries of English. Max Niemeyer Verlag; 2012.
49. Donix M. The new crisis of confidence in psychiatric diagnosis. *Ann Intern Med.* 2013;159:720.
50. APA. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders- Text Review: DSM-4-TR.* Washington, DC., American Psychiatric Association, 2000;
51. Ballmaier M, Schmidt R. Conversion disorder revisited. *Funct Neurol.* 2005;20:105–113.
52. Blitzstein SM. Recognizing and treating conversion disorder. *Virtual Mentor.* 2008;10:158–160.
53. Freud S. *The Standard Edition of the Complete Psychological Works of Sigmund Freud.* London, Hogarth Press, 1962.
54. Marshall S, Bienenfeld D. Conversion disorder. *Medscape. Drugs Dis.* 2015;26:2013.
55. Ünal S. Somatoform bozukluklar; nozoloji ve tarihçe. *Türkiye Klinikleri Psikiyatri Dergisi.* 1999;1(1):1–6.
56. Bass C, Halligan P. Factitious disorders and malingering: challenges for clinical assessment and management. *Lancet.* 2014;383:1422–32.
57. Barker JC. The syndrome of hospital addiction (Munchausen syndrome): a report on the investigation of seven cases. *J Ment Sci.* 1962;108:167–182.
58. Interests do. Factitious disorder (Munchausen's syndrome). *JR Coll Physicians Edinb.* 2009;39:343–47.



DERLEME / REVIEW

Deliryum

Delirium

Kayra Baybora Özer¹, Zehra Göksu Ulusoy¹, İlker Kanlı¹, Lut Tamam²

¹Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, ²Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Adana, Turkey

Abstract

Delirium is a manifestation of acute brain failure due to a medical condition or toxic exposure. It is a disease that progresses with fluctuations during the day and causes deterioration in the ability to maintain and focus one's attention. The picture of delirium, which develops in a short time and suddenly, is briefly characterized by certain neurocognitive disorders, such as disorders of consciousness and orientation, as well as problems in concentrating and sustaining attention. The main mechanism in the formation of the disease is shown as a decrease in acetylcholine and an increase in dopamine. In this article, the definition, etiology, epidemiology, risk factors and treatment methods of delirium are reviewed.

Keywords: Delirium, brain health status, neurocognitive disease episode

Öz

Deliryum tıbbi bir duruma bağlı veya toksik bir maruziyet sonucu gelişen akut beyin yetmezlik tablosudur. Gün içinde dalgalanmalarla seyreden, kişinin dikkatini sürdürme ve odaklama yetisinde bozulmalara sebep olan bir hastalıktır. Kısa sürede ve ani şekilde gelişen deliryum tablosu kısaca, başta bilinç ve yönelim bozuklukları olmak üzere dikkati toplama, sürdürmede bozukluk gibi bazı nörokognitif bozukluklarla karakterizedir. Hastalığın oluşmasındaki temel mekanizma asetilkolin azalışı ve dopamin artışı olarak gösterilmektedir. Bu yazıda deliryumun tanımı, etyolojisi, epidemiyolojisi, risk faktörleri ve tedavi yöntemleri gözden geçirilmiştir.

Anahtar kelimeler: Deliryum, akut beyin yetmezlik tablosu, nörokognitif bozukluk

GİRİŞ

Deliryum birçok farklı sebepten dolayı ortaya çıkabilen, aynı zamanda önlenilme potansiyeli sınırlı olan bir hastalıktır. Deliryum, kişinin temel bilişsel fonksiyonlarında bozulmalara sebep olan, organik temelli bir hastalıktır. Akut beyin yetmezliği ya da akut konfüzyonel durum olarak da adlandırılan deliryum, dikkati yönlendirme, sürdürme, odaklama, algı, yönelim, farkındalık (bilinç) gibi işlevlerde eksilme ve bozulmayla karakterizedir. Deliryum kelimesi köken olarak Latince "çığırından çıkmak" manasına gelen "delirare" fiilinden gelmektedir¹.

Tarihte deliryumun ve deliryum benzeri bir olguların görülmesi ve açıklanması esasen çok eskilere dayanır. Antik Çağlarda Yunanistan'da alkol kullanımı çok yaygındı. İlk olarak M.Ö 5. yüzyılda Hipokrat alkol

yoksunluğuna bağlı gelişen bir tabloyu (yani deliryum tremensi)²; zihnin ve beyin akut iltihaplanması, zihinsel bozukluk, mental konfüzyon olarak "frenit"³ terimi ile tanımladı.

Deliryum terimi ise yaklaşık 2000 yıl önce Romalı bir cerrah, tıp yazarı olan Aulus Cornelius Celsus tarafından ortaya koyuldu. Aulus Cornelius bu terimi belirli bir psikozdan çok genellikle ateşten kaynaklanan zihinsel bir bozukluk olarak kullandı. 19. yüzyıla kadar daha çok frenit kelimesi hastalığı tanımlamak için kullanılırken, 19. yüzyıldan itibaren yaklaşık 2000 yıl öncesine ait deliryum kelimesi hastalığı hemen hemen bugünkü manasını karşılayacak şekilde kullanılmaya başlanmıştır. 19. ve 20. yüzyılda giderek değişen deliryum kavramına istinaden, 20. yüzyılda "konfüzyon" terimi deliryum

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Kayra Baybora Özer, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Adana, Turkey

E-mail: k.bybora@gmail.com

Geliş tarihi/Received: 18.10.2021 Kabul tarihi/Accepted: 14.12.2021 Çevrimiçi yayın/Published online: 29.12.2021

kelimesinin eş anlamlısı olarak özellikle nörologlar arasında kullanılmaya başlanmıştır².

Deliryum diğer psikiyatrik hastalıkların aksine altta yatan organik bir sebebe bağlı gelişir ve önceden var olan herhangi bir nörobilişsel bozuklukla daha iyi açıklanamaz.⁴ Bilişsel bozukluklara ek olarak uyku uyanıklık döngüsünde bozukluklar, psikomotor bozukluklar, emosyonel bozukluklar, sanrı (özellikle birinin kendisine zarar vereceği düşünceleri yani perseküsyon sanrıları) ve varsanılar gibi algı bozuklukları eşlik edebilir. Ciddi ve maliyetli bir nöropsikiyatrik tablodur. Örneğin deliryum hastalarının Amerika Birleşik Devletleri'ne 2011 yılındaki yaklaşık maliyeti 164 milyar doların üzerinde hesaplanmıştır⁵. Saatler, günler içinde akut bir başlangıç gösterir. Ciddiyet, önem ve klinik belirtiler bakımından dalgalanmalar gösterir, gün boyunca değişebilir. Genellikle sabah erken saatlerde ya da gece geç vakitlerde daha kötü seyreder. Hasta muayene sırasında normal ve iletişim halinde görülse bile bilişsel işlevler birkaç dakika içerisinde değişebilir bu yüzden doktorlar tarafından atlanmaya, yanlış teşhis konulmaya müsait bir durumdur. Bazı incelemelerde hatalı ve yanlış tanı oranı %32-67 olarak gösterilmiştir⁶. Ayrıca deliryumlu hastalar doktora ajitasyon, geri çekilme, psikoz gibi bulgularla başvurabilirler. Bu semptomların benzer semptomlarla seyreden diğer psikiyatrik hastalıklarla karışmaması ve yanlış tanı almaması için, hastanın aile bireylerinden, diğer yakınlarından veya varsa bakıcısından bu tablonun başlangıcının ve seyrinin ayrıntılı öyküsünü almak önemlidir⁷.

Deliryum etyolojisinde zehirlenmeler, kafa travması, tümör, yoksunluklar (madde, alkol), cerrahi operasyonlar, yoğun bakıma yatma ve metabolik diğer nedenler gibi birçok faktör yer almaktadır. Patogenezinde ise nöroinflamasyon, nöronal ağların hasara uğraması, beyin metabolizmasının bozulması, nörotransmitter dengesizlikleri ve beyin vasküler disfonksiyonu gibi birçok nörobiyolojik değişiklik yer alır⁴. Hiperaktif, hipoaktif ve karma tip olmak üzere 3 farklı tipi vardır. Hiperaktif tipte: huzursuzluk, hipervijilans, hızlı ve baskılı konuşma, öfke, kabuslar, dikkat dağınıklığı ve öfori ön plandadır. Hipoaktif tipte ise bunun tam zıttı olarak uykuya eğilim, hareketlerde yavaşlama, farkındalığın azalması, apati ve uyarılmanın azalması ön plandadır. Karma tipte ise hem hipoaktif tipte hem de hiperaktif tipte ait belirtiler vardır.

DSM-5 TANI KRİTERLERİ

Amerikan Psikiyatri Birliği (*American Psychiatric Association*) tarafından ilk kez 1952 yılında yayımlanan DSM (The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) yani Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı'nın son baskısına (DSM-5) göre deliryumun tanı kriterleri dikkat bozukluğu, bilişteki ek bozukluklar, kısa sürede gelişen ve gün içinde ağırlığı değişen dalgalanmalar, daha önceden var olan herhangi bir nörobilişsel bozuklukla daha iyi açıklanamaması ve fizik muayene, laboratuvar bulgularında bu bozukluğun bir başka sağlık durumu ya da madde yoksunluk/intoksikasyonuna bağlı gelişmesi şeklinde tanımlanmıştır⁸.

EPİDEMİYOLOJİ

Deliryumun prevalansı çok geniş bir aralıkta seyreder, %9 ile %80 arasında değişir. Ayakta tedavi uygulanan ve bakım evlerinde yatılı kalan hastalarda bu düzeyler daha düşüktür⁹. 2012 yılında Hindistan'da üçüncü basamak bir hastanenin solunum yoğun bakım ünitesinde deliryumun insidansını ve prevalansını içeren bir çalışmadan çıkan sonuçlar eşliğinde deliryum insidansı %24.4 ve prevalansı %53.6 olarak saptanmıştır. Mekanik olarak ventile edilen hastalarda ise bu oran %64 olarak ortaya konulmuştur. Bununla birlikte yoğun bakımda daha fazla süre kalan hastalarda deliryum tanısı konma ve mortalite riskinin belirgin derecede arttığı gösterilmiştir¹⁰.

Deliryum kaynaklı ölümler, herhangi bir cerrahi işlem uygulanmamış hastalarda sürekli bir artış içerisindedir. Yoğun bakım ünitesinde deliryum tanısı alan hastalarda ölüm riski 2-4 kat artmıştır. Deliryum tanısı konulan hastaların en yüksek insidans oranları yoğun bakım ünitelerinde, postoperatif ve palyatif bakım ortamlarında bulunmaktadır¹¹.

İsviçre'de bir üniversite hastanesine yapılan kohort çalışmasında ise araştırmaya katılan 10,906 hastanın %28.4'ünde deliryum gelişmiştir. Deliryum tablosu %36.2-40.5 aralığıyla en çok kalp cerrahisi, beyin cerrahisi, travma, radyoterapi ve nöroloji hastalarında görülmüştür. %21.6-28.6 aralığıyla da bu sırayı geriatri, dahiliye, visseral cerrahi, rekonstrüktif plastik cerrahi ve kranyo-maksillofasial cerrahi hastaları takip etmektedir¹².

RİSK FAKTÖRLERİ VE ETİYOLOJİSİ

Deliryum için birçok risk faktörü bulunmaktadır. Risk faktörleri arasında ileri yaş, erkek cinsiyet, görme ve işitme yetisinde azalma, farmakodinamik ve farmokokinetik mekanizmalarda değişiklikler, yapısal beyin hastalıkları, immobilizasyon, kolinerjik metabolizmada azalma, mesane sondası kullanımı, uyku deprivasyonu ve çoklu ilaç kullanımı yer alır¹³. Hasta psikoaktif etkili ve üçten fazla olacak şekilde ilaç kullanıyorsa hastalık riskinin yaklaşık dört buçuk katına çıkabilme potansiyeli gelişir¹⁴. Bu risk faktörleri arasında en önemlisi ileri yaştr. Deliryum hastası yaşlı bireylerde organik etiyolojik faktörler %95 kadarında belirlenebilirken yaklaşık %5-20'sinde ise herhangi bir neden bulunamaz. Organik faktörler arasında daha çok alışık olunan ortam dışında yeni bir ortama adapte olmaya çalışmak, bir yakını kaybetmek, yorgunluk ve uykusuzluk yer alır¹³. Bunun yanında ileri yaştaki hastalarda deliryum için en önemli risk faktörü demanstır. Demans tablosunun şiddetlenmesi deliryum riskinin de artması anlamına gelir¹⁵. Yaşlılarda deliryuma sebep olan başlıca faktörler diüretikler, antihistaminikler, antidepresanlar gibi ilaçlar; pnömoni, menenjit, idrar yolu enfeksiyonu gibi çeşitli enfeksiyonlar; miyokard infarktüsü, hipertansif ensefalopatiler gibi kardiyovasküler hastalıklar; inme, iskemik nöbetler gibi serebrovasküler hastalıklar ve cerrahi girişimler, kalça fraktürü gibi travmalardır¹³. Ayrıca her yaş grubuna göre deliryum risk faktörleri değişiklik göstermektedir. Çocuklardaki risk faktörleri daha çok epilepsi, çocukluk çağı enfeksiyonları, ateş, çeşitli travmalar ve intoksikasyondur. Adölesanlarda ve erişkinliğe geçiş aşamalarında ise ön planda enfeksiyonlar, cerrahi operasyonlar, ilaç yoksunluğu, intoksikasyon ve kafa travması yer alır. Orta yaşlarda sıklıkla kötü beslenme, endüstriyel toksinler, karyovasküler bozukluklar, alkol ve ilaç yoksunluğu, neoplazmlar ve endokrin bozukluklar deliryumu tetiklemektedir. Geriatrik popülasyonda bu faktörler organ yetmezlikleri, ilaç yoksunlukları, serebrovasküler hastalıklar ve kardiyak aritmilerdir¹⁶.

Hastane acil servislerinde kullanılan opioidler ve benzodiazepinler gibi psikoaktif ilaçlar sebebiyle acil servislerde deliryum oranı oldukça yüksek seyretmektedir. Ayrıca acil servisteki özellikle yaşlı ileri hastalarda deliryum gelişme sıklığı %8-10 arasında seyretmektedir.

Yoğun bakım servislerinde de acil servistekine benzer şekilde benzodiazepin kullanımının sık olması

deliryum gelişimi için arttırıcı bir etkidir. Günlük 20 mg lorezepam kullanımı hemen hemen deliryum kesinliği ile ilişkilendirilmiştir. Aynı zamanda deksmedetomidin ile sedasyon tedavisinin, midazolam ve lorazepam tedavilerine göre deliryum gelişimini azalttığı gösterilmiştir¹.

Ameliyat sonrası oluşan deliryum sıklıkla görülen bir deliryum tablosudur. Hastanede yatışta artışlar, mortalite ve bilişsel fonksiyon bozukluğu ile ilişkilidir. Oluşan deliryumun ameliyatın tipi ve türü ile farklı insidanslar ortaya çıkmaktadır. Örneğin, kardiyak cerrahide risk %51 ve majör abdominal cerrahide %50 gibi daha yüksek seyrederken aortik cerrahi (%29), genel cerrahi (%13) ve KBB'de (%12) daha düşük yüzdeler gözlenmektedir. Ayrıca açık cerrahi ve elektif cerrahide riskin artmasıyla birlikte kan transfüzyonu ve cerrahi sürenin artmasıyla da ameliyat sonrası deliryumun görülme riski yükselmektedir¹⁵.

Reçeteli ilaçlar, yaşlı hastalarda en yaygın nedenlerdendir. Reçeteli ilaçlar hastaların %40'ından sorumlu olarak görülür ve mutlaka bir sebep olarak düşünülmesi gerektir. Reçete edilen çoğu ilaç, bilhassa antkolinerjikler, narkotik analjezikler ve benzodiazepinler deliryuma sebep olabilirler¹⁵. Alkol yoksunluğu deliryumun yaygın nedenlerinden biri olarak görülmektedir. Alkol yoksunluğuyla oluşan deliryum tablosuna, deliryum tremens denir ve özel bir dikkat gereklidir¹⁵.

Deliryumun diğer nedenlerinden biri de metabolik rahatsızlıklardır. Bunlar hipoglisemi, hipoksi, pulmoner, karaciğer ve böbrek yetmezliği, sıvı ve elektrolit denge bozukluğu ve endokrinopatilerdir. Nadir nedenleri arasında da porfiri ve karsinoid sendromu bulunmaktadır¹⁵. Enfeksiyonların sebep olduğu deliryum tablosunun birçok çeşidi bulunmakla birlikte en çok rastladığımız enfeksiyonlar; Covid-19, idrar yolu enfeksiyonu, sepsis, zatürre ya da griptir. Bunların yanında HIV'in ve brusellozun sebep olduğu komplikasyonlar da deliryumla sonuçlanabilmektedir.

DELİRYUM TREMENS

Alkol kötüye kullanımı, sosyal işlev bozuklukları ve tıbbi problemlerle kendini gösteren popülasyonda sık görülen bir durumdur. Alkol kötüye kullanımı olanların %50'sinden çoğunun, alkol tüketimini bırakırken ya da azaltırken alkol yoksunluk belirtilerini göstermesi muhtemeldir. Bunun yanında %3-5 olguda deliryum tremens olarak bilinen derin

kafa karışıklığı, kardiyovasküler çöküntü ve otonomik hiperaktivite ile karakterize alkol yoksunluğu deliryumu görülür¹⁷.

Yoksunluk sendromu ellerde tremor, kusma, anksiyete, uykusuzluk, geçici işitsel, görsel ya da dokunsal varsanılarla beraber terleme, solunum ve kalp hızı artışı ile görülmektedir. Bu semptomlara deliryumun eşlik ettiği durumlarda deliryum tremens tanısı konur¹⁸.

Hastanede yatmakta olan alkolik hastaların %2-5'inin delirium tremens tanısı konduğu tahmin edilmektedir. Alkol yoksunluğu sonrasında sıklıkla ilk 72 saat içinde gelişen deliryum tremens, yaklaşık 24 saat-6 gün arası sürmekte olup daha nadiren rastlanmak üzere haftalarca da devam edebilir¹⁹. Genellikle 5-15 yıl ağır bir şekilde alkol kullanımından sonra 30-40'lı yaşlarda başlangıç gösterir. Uygun tedavi verilmediği takdirde yaklaşık %37 mortalitesi olan bir hastalıktır¹⁷.

Patofizyolojisi

Alkol, merkezi sinir sistemini deprese edici bir maddedir. Uyarıcı nörotransmitter maddelerin etkilerini suprese ederken inhibitör nörotransmitterlerin etkilerini ise stimüle eder. İnhibitör bir madde olan klorür iyonunu baskılamak

için klorür reseptörü olan GABA reseptörleri ile etkileşir. Bunun yanında eksitator bir amino asit olan glutamatın işlevini ise engeller. Alkolün ani bir şekilde kesilmesi ile birlikte GABA nörotransmitterinin inhibe edici etkisinin azalmasının yanında glutamatın inhibisyonu da ortadan kalkar. Bu olay merkezi sinir sisteminin aşırı aktivasyonunu beraberinde getirerek titreme, hipertansiyon, taşikardi ve ajitasyon gibi klinik belirtileri gösterebilir¹⁷.

Tedavi

Destekleyici ve semptomatik yaklaşımların sentezidir. Genelde benzodiazepin grubu ilaçlar tercih edilir.²⁰ Uzun etkili benzodiazepinlerin kısa etkililere oranla daha çok tercih edilmesinin sebebi rahatlamaya yardımcı olmasıdır²¹.

Yapılan bir araştırmada ajitasyon davranışlarında lorazepam, diğerlerinde plasebo, haloperidol veya risperidon palyatif bakım durumlarında delirium gelişen hastalarda değerlendirmeye alındı. Haloperidol ve risperidol plaseboya herhangi bir üstünlük kuramadı fakat daha yüksek morbidite ve mortaliteye sebep oldu. Lorazepam kullanımı plaseboya oranla deliryumlu vakalarda ajitasyonu azaltabildi buna rağmen deliryumun şiddetinde ve insidansında herhangi bir azalma görülemedi²².

Tablo 1. Deliryum tremens ve basit alkol yoksunluğu farkı

	Deliryum Tremens	Basit Alkol Yoksunluğu
Başlangıç	İçme kesildikten 2-3 gün sonra	İçme kesildikten birkaç saat sonra
Etkenler	5-15 yıl yoğun alkol kullanımı	5 yıl yoğun alkol kullanımı
Belirtiler	Deliryum	Tremor
Eşlik Eden Özellikler	Halüsinasyonlar ve sanrılar	Kabuslar, dokunma, işitme, görsel halüsinasyonları
Komplikasyonlar	Ateş, dolaşım bozukluğu	Epilepsi nöbetleri

AMELİYAT SONRASI DELİRYUM

Ameliyat sonrası deliryum, kayda değer oranda mortaliteye ve morbiditeye yol açan önemli bir cerrahi komplikasyondur²³. Ameliyat sonrası deliryum, kurumsallaşma, uzun zaman hastanede yatış, sekel ve bilişsel zayıflama ile ilişkilidir²⁴.

Patofizyolojisi çok etkenlidir ve tam anlamıyla anlaşılamamaktadır. Bu durum hastalığın ideal yönetimini kısıtlamaktadır. Ameliyat sonrası deliryum, ilaç kullanılarak tedavi edilmeye çalışılmaktadır ancak farmakolojik olmayan tedbirler tedavinin ana kısmını oluşturur²³.

Ameliyat sonrası deliryum insidansı %17-36.8 arasındadır. Bu denli yüksek bir insidans dikkate alındığında, ameliyattan önce deksametazon verilen her hastada, ameliyat sonrası bir psikotik tepki görülmesi genel olarak beklenmektedir²⁵.

Risk faktörlerinin; ameliyat sonrası düşük hemoglobin düzeyi, ameliyat sonrası düşük O₂ saturasyonu, ileri yaş ve hipertansiyon olduğu yapılan çok değişkenli bir analiz ile tespit edilmiştir²⁵.

Ameliyat sonrası deliryum, sağlık çalışanlarınca teşhisi oldukça yetersizdir. Potansiyel olarak önlenildiği durumlar mevcuttur²⁶.

Hollanda'daki Amphia Hastanesinde yapılan bir çalışmaya göre kalça kırığı bulunan yaşlı hastalar, eğer hastada demans da varsa deliryuma karşı oldukça riskli bir durumdadır ve prevalansı git gide artmaktadır. Demanslı hastaların %57,7'sine deliryum tanısı koyulduğundan, demans deliryum için yüksek risk faktörlerinden biri olarak kabul edilmektedir. Bununla birlikte, bir deliryum epizodunu takiben 6 aylık mortalite insidansının daha fazla oranda olduğu görülmüştür²⁷.

Hastaya bakan sağlık çalışanının risk faktörlerini anlaması ile ameliyat sonrası deliryum görülme sıklığını azaltmakta son derece önemli olduğu yapılan çalışmalar ışığında tahmin edilmektedir. Yaşlı hastalarda görülen ameliyat sonrası deliryum sıklığı, özel eğitim almış hemşire, ameliyat sonrası yakın gözetim ve bilişsel faaliyetler ile azaltılabilir²⁸.

COVID-19 VE DELİRYUM

Covid-19 sıklıkla solunum yollarını tutan bir hastalıktır ancak bazı vakalarda merkezi sinir sistemi bulguları gibi başka bulgular da görülebilir²⁹. Hastalık etkeni coronavirustur. Coronavirüsler yüzeylerinde çıkıntılı olan, pozitif polariteli ve hastalığına yakalanan kişilerde deliryum gelişme riskinin yüksek olduğu gruplar yer başlangıcının yolunu açabilir. Yaşlılarda kan-beyin bariyeri bozulmasını ifade eden S100B'nin ve pre-interlökinlerin serumda artışı gözlenmiştir. Covid-19 yayılımını önlemek amacıyla yatış esnasında izole edilen hastalarda deliryum gelişiminin arttığı belirtilmiştir²⁹. Aynı zamanda Covid-19 pandemisi nedeniyle kullanılan maskelerin, önlüklerin ve siperliklerin de deliryuma yatkın olan yaşlı hastalarda kafa karışıklığı ve bilinç bulanıklığına yol açabileceği keşfedilmiştir³⁰.

Covid-19 eşliğinde deliryum gelişimini önlemek için sorunun temelinde bulunan etiyolojilerin doğru saptanması ve bu soruna uygun farmakolojik veya farmakolojik olmayan tedaviler önerilmektedir³⁴.

SEPSİS VE DELİRYUM

Sepsis, enfeksiyonlara yanıtın yetersiz olduğu durumlarda gelişen ve organ disfonksiyonlarına sebep olan klinik bir tablodur. Virüs, bakteri veya mantarlardan köken alabilir ve günümüzde özelleşmiş bir tedavisi henüz bulunmamaktadır. Tedavi yönetim sürecinde etiyolojisindeki patojenin kontrol altına alınması ve organ fonksiyonlarına yardımcı olunması yer alır³⁵. Beyin, sepsisin etkilerine hassas bir organ

olarak bilinir. Sepsisin beyin üzerine etkileri hafif derecedeki konfüzyonlardan ağır koma durumlarına kadar değişebilmektedir. Sepsis ilişkili deliryum da sepsisli hastalarda sıkça karşılaşılan durumlardandır. Patofizyolojisinde çeşitli etkenler yer almaktadır. Bu etkenlerden biri endotel disfonksiyonuna bağlı kan-beyin bariyerinin geçirgenliğinde değişimler ve serebral perfüzyonun bozulmasıdır. Etkilenen sistemler arasında serebro vasküler otoregülasyonun da olabileceği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Özellikle otoregülasyonun bozulması durumunda sepsisli hasta aşırı artan hipertansiyona daha duyarlı ve savunmasız hale gelir, bunun sonucunda deliryum gelişme riski de artar. Bir başka patofizyolojik mekanizmada ise asetilkolin, serotonin, dopamin ve noradrenalin gibi nörotransmitterlerin yer aldığı sinyal molekülleri rol oynar. Özellikle asetilkolinin beyindeki azalmış aktivitesine bağlı olarak sepsis ilişkili deliryum gelişebileceği çeşitli hayvan deneylerinden elde edilen veriler çerçevesinde düşünülmektedir. Mikroglial aşırı aktivasyonu sonucunda da hastalarda sepsis ilişkili deliryum gelişebilmektedir.

Sepsis ilişkili deliryum tedavisinde spesifik bir yöntem bulunmamakla beraber birtakım yardımcı yöntemler bulunmaktadır. Bu yöntemlerden biri yoğun bakım hastalarında uykunun düzenlenmesidir. Yetersiz uyku deliryum gelişimine katkıda bulunur. Bu sebeple sepsisli yoğun bakım hastalarında geceleri kulak tıkaçları kullanılabilir ve melatonin desteği sağlanabilmektedir. Bunun yanında yoğun bakımdaki sepsisli hastalarda deliryum gelişmemesi için gereksiz invaziv araçların çıkarılması, ağrı kesicilerin takviye edilmesi gibi önlemler de alınmaktadır. Tedavide haloperidol ve benzodiazepin gibi ilaçlar kullanılmamaktadır. Ancak deksmedetomidinin kullanımının yararlı olduğu belirtilmiştir³⁶.

Sepsis gibi sepsisin en sık görülen komplikasyonlarından biri olan, merkezi sinir sisteminin tam anlamıyla bir enfeksiyonu olmadan vücuttaki enfeksiyonlara sekonder olarak gelişen, beyin işlevlerinin etkilendiği sepsis ilişkili ensefalopati (SAE) de deliryum oluşumuna katkı sağlayabilir. Sepsisli hastaların yaklaşık %70'inde görülür³⁷. SAE, deliryum semptomlarıyla birlikte seyredilebilen bir klinik tablodur. Konsantrasyon azalması, ajitasyon, varsanılarla karakterize olarak ilerleyebilir. Bahsedilen belirtiler diğer sebeplerden dolayı oluşan ensefalopatilerde de gözlenebilmektedir³⁸. Tedavisinde ise sepsis ilişkili deliryumda izlenen stratejiler tercih edilmektedir.

Tablo 2. Deliryumun benzer semptomlar gösteren hastalık ve diğer durumlardan ayırımı

	Ayırt edici özellikler	Başlangıç ve İlerleyiş	Semptomlar
Deliryum	Dikkat azalmasıyla seyreden değişkenlik gösteren bilinç düzeyi	Akut başlangıç	ajitasyon, ilgisizlik, oryantasyon bozukluğu, hafıza ve dikkatte bozulma
Depresyon	Anhedoni, ilgi kaybı, üzümlük	Tekrarlayan ataklar halinde olabilir	Değersizlik duyguları
Demans	Hafıza bozukluğu	Yavaş başlangıçlı ve ilerleyici	Bilişsel değişiklikler, dikkat ve konsantrasyon bozuklukları
Diğer Psikotik Bozukluklar	Gerçekliğin bozulması	Yavaş başlangıçlı, kronik ve alevlenmeler gösteren	Sosyal geri çekilme, anhedoni, sanrı ve varsanılar, dezorganize konuşma

TEDAVİ

Deliryumun etiyolojisinde birçok sebep ortaya konulmuştur yani multifaktöriyeldir. Önemli bir psikiyatrik acil olduğu için hızlı müdahale gerektirir. Temel amaç deliryumun önlenmesine yönelik yaklaşımlar ve koruyucu çalışmalar olmalıdır fakat bu koruyucu çalışmalar klinik pratikte yetersiz kalmaktadır. Bu yüzden iyileştirici tedavi ön plana çıkmaktadır.³⁹

Her hastaya farmakolojik tedavi verilmez. Farmakolojik olmayan yaklaşımlardan; hastanın gerektirir. Temel amaç deliryumun önlenmesine yönelik yaklaşımlar ve koruyucu çalışmalar olmalıdır fakat bu koruyucu çalışmalar klinik pratikte yetersiz kalmaktadır. Bu yüzden iyileştirici tedavi ön plana çıkmaktadır.³⁹ ailesinin hastalık hakkında yeterli bilgilendirilmesi, yeterli sıvı ve beslenmenin sağlanması, sağlıklı bir uyku-uyanıklık düzeni oluşturulması ve hastanın yönelimini artırmak için zaman zaman hatırlatmalar yapılması esastır. Deliryum altta yatan organik bir sebebe bağlı geliştiği için tedavinin ilk amacı belirli bir ilacın kullanımını durdurarak, metabolik dengesizlikleri ele alarak veya bir enfeksiyonu tedavi ederek altta yatan bu nedenleri veya tetikleyicileri düzeltmek, ortadan kaldırmaktır. Kişide görülen semptomlara ve bulgulara göre spesifik semptomatik tedavi verilir.⁴⁰

Deliryumun ilaç tedavisi dikkatli bir şekilde ve gerektiğinde kullanılmalıdır. Tedavide başlıca kullanılan iki ilaç grubu, antipsikotikler ve benzodiyazepinlerdir.⁴¹Bunların yanında daha az sıklıkta antiepileptikler, tiamin tedavisi, alfa-2 agonistleri ve melatonin reseptör agonistlerinin rolünü destekleyen yeni çalışmalar vardır.

1. Antipsikotikler

ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından deliryum tedavisinde kullanılmak üzere onay almış herhangi bir ilaç bulunmamakla birlikte, antipsikotikler; ajitasyon, paranoya, psikoz, bilinç bozuklukları ve bakımı engelleyen semptomları yönetmek, sedasyonu sağlamak amacıyla en yaygın olarak kullanılan ilaç grubudur. Bazı çalışmalar, antipsikotik kullanmanın ajitasyon ve psikoz gibi belirli semptomları yönetmek için gerekli ve yararlı olduğunu söylese de birçok çalışma antipsikotiklerin deliryumun süresini veya şiddetini azaltmada anlamlı bir fark ortaya koymadığını belirtir⁴⁰.

Örneğin “İskoç Üniversitelerarası Kılavuz Ağı (SIGN)” kılavuzunda: “Mümkünse sadece farmakolojik olmayan araçlar kullanarak ajitasyon ve/veya sıkıntının nedenlerini spesifik olarak tespit edin, değerlendirin ve tedavi edin” ibaresi yer almaktadır. Bu kılavuza göre farmakolojik tedavinin deliryum süresi ve şiddetini kısaltabileceklerine dair bazı kanıtlara rağmen, yoğun bakım ünitesindeki etkinliklerinin kanıtı yetersizdi⁴². Yapılan bir başka çalışma da oral risperidon, oral olanzapin, oral ketiapin, intramüsküler ziprasidon ve oral, intravenöz ve intramüsküler haloperidol dahil antipsikotik ilaçları incelemiş ve mevcut kanıtların, antipsikotiklerin önleme ve tedavi için kullanımının gerekli olmadığı sonucuna varmıştır çünkü deliryum insidansında, süresinde, şiddetinde, hastanede veya yoğun bakımda kalış süresi veya mortalitede anlamlı bir azalma olmamıştır⁴³.

Haloperidol ve Ziprasidon ile yapılan randomize, çift kör, veplasebo kontrollü bir başka çalışmada bu sonuçları destekler nitelikteydi. Çalışmada %89'unda hipoaktif deliryum ve %11'inde hiperaktif deliryum

bulunan 566 hastaya 184'ü plasebo, 192'si haloperidol ve 190'ı ziprasidon alacak şekilde rastgele ilaç verildi ve plasebo ile karşılaştırıldığında ziprasidon veya haloperidol kullanımının ekstrapiramidal semptomların sıklığına ve deliryum veya koma olmadan hayatta kalan medyan gün sayısı üzerine bir etkisi olmadığı gözlenmiştir.⁴⁴ Farmakolojik tedavilerin kullanımının gerekliliği üzerine yapılmış tüm bu çalışmalara ek olarak inatçı sıkıntısı olan, kendinin ya da bir başkasının güvenliğini tehlikeye sokma ihtimali olan hastalarda hala farmakolojik tedavinin kullanılması gerektiği savunulmaktadır⁴².

Genel olarak kullanılan bazı antipsikotikler şunlardır; Haloperidol, az sayıda antikolinergik yan etki yapması, kardiyovasküler sistem yan etkilerinin düşük olması ve aktif metabolitleri olmadığı için deliryumda en sık kullanılan antipsikotiktir. Hastaların çoğunda günlük 1-10mg arası verilmesi yeterlidir³. Fakat Parkinsonun motor semptomlarını kötüleştirebileceğinden, Parkinson hastalığı ve Lewy cisimcikli demansı olan hastalarda tercih edilmez⁴⁰. Diğer ilaç, ketiapin Parkinson hastalığı ve Lewy cisimcikli demansı olan hastalarda en çok tercih edilen antipsikotiktir⁴⁰. Olanzapin ve risperidone ilaç tabletlerini yutamayan hastalarda ağızda dağılan formülasyonlara sahip olan bu antipsikotikler kullanılabilir⁴⁰.

Antipsikotik kullanımının en yaygın riskleri; ekstrapiramidal semptomlar (akut distoni, akatizi, rijidite, diskinezi), QTc uzaması ve demanslı yaşlı hastalarda artmış tüm nedenlere bağlı görülen mortalitedir⁴⁰.

2. Antiepileptikler

Bazı çalışmalarda valproikasitin kullanımının olumlu etkileri gösterilmiştir. Temel mekanizma dopamin, GABA, glutamat ve asetilkolin gibi nörotransmitterlerin modülasyonudur⁴⁰.

3. Alfa-2 agonistleri

Merkezi sinir sisteminden sempatik çıkışı azaltarak etki gösterir⁴⁰.

4. Melatonin

Uyku uyanıklık döngüsünün düzenlenmesi ve korunmasını sağlar, etkisi yeni yeni ortaya konmaktadır⁴⁰.

5. Benzodiazepinler

Genellikle deliryum tremenste kullanılır. Etkisini

GABA reseptörü üzerinden merkezi sinir sistemini inhibe ederek gerçekleştirir. Benzodiazepinlerden; lorazepamın gücü yüksek, diazepamın gücü orta seviyede ve temazepamın gücü ise düşük seviyededir. Etki başlangıcı ilaçların lipofilikliğine bağlıdır bu yüzden oksazepam yavaş, midazolam ve lorazepam ise hızlı etki gösterir⁴⁵.

SONUÇ

Yüzyıllardır insanlığın önemli sorunlarından biri olarak günümüze kadar ulaşan deliryum; çeşitli enfeksiyonların, cerrahi girişimlerin veya farklı hastalıkların sebep olduğu bilinç bulanıklığı ve kafa karışıklığı ile seyreden bir durumdur. Deliryum gelişiminde çeşitli risk faktörleri bulunur, bunların içinde en önde gelen faktör ise yaşlılıktır. Deliryumun tedavisinde ilaç olarak haloperidol, risperidon, olanzapin kullanılırken alkol yoksunluğuna bağlı gelişen deliryum tremenste ise benzodiazepin kullanılır. Herhangi bir duruma bağlı olarak gelişen deliryum tablosunda ise altta yatan sebebin tedavisine öncelik verilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Deliryum. <https://www.etimolojiurkce.com/kelime/delirium>.
2. Deksnýtė A, Aranauskas R, Budrys V, Kasiulevičius V, Sapoka V. Delirium: its historical evolution and current interpretation. *Eur J Intern Med*. 2012;23:483-6.
3. Villarino Herrería H. Phrenitis in Greco-Latin medicine. *Actas Luso Esp Neurol Psiquiatr Cienc Afines*. 1997;25:128-34.
4. Wilson JE, Mart MF, Cunningham C, Shehabi Y, Girard TD, MacLulich AMJ et al. Delirium. *Nat Rev Dis Primers*. 2020;6:90.
5. Inouye SK, Westendorp RG, Saczynski JS. Delirium in elderly people. *Lancet*. 2014;383:911-22.
6. Aldemir M, Ozen S, Kara IH, Sir A, Baç B. Predisposing factors for delirium in the surgical intensive care unit. *Crit Care*. 2001;5:265-70.
7. Gleason OC. Delirium. *Am Fam Physician*. 2003;67:1027-34.
8. Wolraich ML, Hagan JF, Allan C, Chan E, Davison D, Earls M et al. Clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents. *Pediatrics*. 2019;144:e20192528.
9. Setters B, Solberg LM. Delirium. *Prim Care*. 2017;44:541-59.
10. Sharma A, Malhotra S, Grover S, Jindal SK. Incidence, prevalence, risk factor and outcome of delirium in

- intensive care unit: a study from India. *Gen Hosp Psychiatry*. 2012;34:639-46.
11. Inouye SK, Westendorp RG, Saczynski JS. Delirium in elderly people. *Lancet*. 2014;383:911-22.
 12. Schubert M, Schürch R, Boettger S, Garcia Nuñez D, Schwarz U, Bettex D et al. A hospital-wide evaluation of delirium prevalence and outcomes in acute care patients - a cohort study. *BMC Health Serv Res*. 2018;18:550.
 13. Kaya E, Sönmez S, Barlas F. Deliryum. *European Archives of Medical Research*. 2013;29:70-74.
 14. Ramírez Echeverría MDL, Paul M. Delirium. In *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL), StatPearls Publishing, 2021.
 15. Vasilevskis EE, Han JH, Hughes CG, Ely EW. Epidemiology and risk factors for delirium across hospital settings. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2012;26:277-87.
 16. Tuğlu C., Yıldırım E. Delirium: a frequent psychiatric syndrome encountered in hospitalized patients. *Balkan Med J*. 2002;2002:1.
 17. Rahman A, Paul M. Delirium tremens. In *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL), StatPearls Publishing, 2021.
 18. Mehta SR, Prabhu H, Swamy AJ, Dhaliwal H, Prasad D. Delirium tremens. *Med J Armed Forces India*. 2004;60:25-7.
 19. Kafle P, Mandal AK, Shrestha B, Bhattra B, Bhandari M, Bhagat S et al. Twenty-eight-day-long delirium tremens. *J Investig Med High Impact Case Rep*. 2019;7:2324709619847228.
 20. Mainerova B, Prasko J, Latalova K, Axmann K, Cerna M, Horacek R et al. Alcohol withdrawal delirium - diagnosis, course and treatment. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2015;159:44-52.
 21. Grover S, Ghosh A. Delirium tremens: assessment and management. *J Clin Exp Hepatol*. 2018;8:460-70.
 22. Brace RA. Fetal blood volume responses to acute fetal hypoxia. *Am J Obstet Gynecol*. 1986;155:889-93.
 23. Tremblay P, Gold S. Prevention of post-operative delirium in the elderly using pharmacological agents. *Can Geriatr J*. 2016;19:113-26.
 24. Bilotta F, Lauretta MP, Borozdina A, Mizikov VM, Rosa G. Postoperative delirium: risk factors, diagnosis and perioperative care. *Minerva Anesthesiol*. 2013;79:1066-76.
 25. Pappachan B, Agrawal R. Post-operative delirium. *J Maxillofac Oral Surg*. 2019;18:157-8.
 26. Whitlock EL, Vannucci A, Avidan MS. Postoperative delirium. *Minerva Anesthesiol*. 2011;77:448-56.
 27. Mosk CA, Mus M, Vroemen JP, van der Ploeg T, Vos DI, Elmans LH et al. Dementia and delirium, the outcomes in elderly hip fracture patient. *Clin Interv Aging*. 2017;12:421-30.



DERLEME / REVIEW

Mismatch negativity (uyumsuzluk negatifliği) ve şizofreni

Mismatch negativity and schizophrenia

Melike Ay¹, Mahmut Onur Karaytuğ²

¹Çukurova Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Kulak Burun Boğaz Odyoloji Bölümü, ²Çukurova Üniversitesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Adana, Turkey

Abstract

Mismatch Negativity is produced by our brain's automatic response to a random change in the presented auditory stimulus that exceeds a certain limit and corresponds to a noticeable behavioral discrimination threshold. Mismatch Negativity, which emerged thanks to the oddball paradigm, is acquired in the functions of the brain that do not require attention. Although it is preferred in many areas in terms of clinical use, its most common use for schizophrenia. The aim of this review is to have information about possible Mismatch Negativity findings in schizophrenia by recognizing the Mismatch Negativity test and schizophrenia, which is closely related to public health.

Keywords: Mismatch negativity, oddball paradigm, schizophrenia

Öz

Mismatch negativity (uyumsuzluk negatifliği) beynimizin, sunulan işitsel uyaranda belli bir sınırı aşan ve fark edilebilir davranışsal ayırt etme eşiğine karşılık gelen random bir değişikliğe otomatik cevap oluşturması ile üretilir. Oddball paradigması sonucu meydana gelen mismatch negativity beynin dikkate ihtiyaç duymayan faaliyetlerinde elde edilmektedir. Klinik kullanımı açısından birçok alanda tercih edilmekle beraber en yaygın kullanımı şizofreni seyrinde olmaktadır. Bu derleme de amaç mismatch negativity testini ve toplum sağlığını yakından ilgilendiren şizofreniyi tanıyarak şizofrenide olası Mismatch Negativity bulguları hakkında bilgi sahibi olmaktır.

Anahtar kelimeler: Mismatch negativity, oddball paradigması, şizofreni.

GİRİŞ

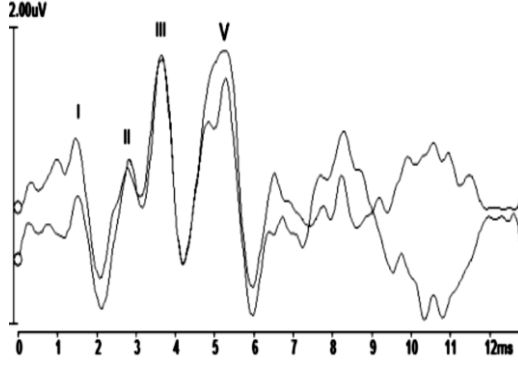
Ses uyarısının insanda elektro ense falogram (EEG) dalgalarında değişikliğe sebep olarak çeşitli elektriksel potansiyeller oluşturmasına işitsel uyarılmış potansiyel (İUP) denmektedir (Şekil 1). Bu ölçümde temel olan işitsel potansiyeller kokleadan üretilmeye başlayarak işitsel sinir aracılığıyla beyin sapında sırasıyla kohlear çekirdek, superior olivar kompleks, lateral lemniskus, inferior kollikulus yolaklarından geçip mediyal genikulat cisme ve son olarak işitsel kortekse iletilir¹. İşitsel uyarılara yanıt olarak kaydedilen çeşitli İUP bulunmaktadır. İşitsel uyarılmış potansiyeller görevlerine, anatomik kaynaklarına, latanslarına ve endojen ve eksojen niteliklerine göre sınıflandırılabilir². Eksojen potansiyeller, zorunlu, uyarının fiziksel özelliklerine bağlı, duyuşsal uyarılmış olmakla beraber genel itibarıyla geç latanslara kadar

mevcut tüm İUP'leri kapsamaktadır. Endojen potansiyeller ise uyarının fiziki özelliklerine, uyarı ile ilgili bağlamsal etkenlere oranla daha az bağlı olarak görülmektedir². Endojen potansiyeller olaya bağlı işitsel potansiyeller olarak adlandırılır³. Burada olay olarak adlandırılan durum fiziksel bir uyarı (örneğin işitsel uyarı), bir dizi uyarıda meydana gelen değişim (örn 2000Hz saf sesin 4000 Hz. Saf sese dönüştürülmesi), kayıp uyarı veya hedef uyarı olabilir⁴. Olaya bağlı potansiyellerden birisi de Mismatch negativity (MMN) olarak kabul edilmektedir. MMN merkezi işitsel işleme bozukluklarının altında yatan nörofizyolojik problemleri saptamak adına yeni pencereler açmıştır. Bu da son yıllarda daha fazla ilgi görmesini sağlamıştır⁵. Literatür incelendiğinde son zamanlarda yapılan çalışmalar şizofreni durumunda MMN yanıtlarının nasıl elde edilebileceği üzerine

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Melike Ay, Çukurova Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Odyoloji Bölümü, Adana, Turkey E-mail: melikeay4499@gmail.com

Geliş tarihi/Received: 04.11.2021 Kabul tarihi/Accepted: 11.12.2021 Çevrimiçi yayın/Published online: 20.12.2021

yoğunlaştığı fark edilmektedir. Bu makalede amaç toplum sağlığını yakından ilgilendiren şizofrenide MMN bulgularının derlenmesidir.



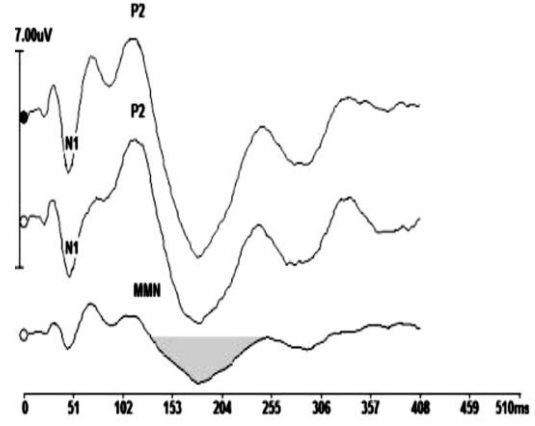
Şekil 1. 80 dB klik uyarılarla elde edilen işitsel uyarılmış beyin sapı potansiyelleri¹.

MISMATCH NEGATIVITY (MMN)

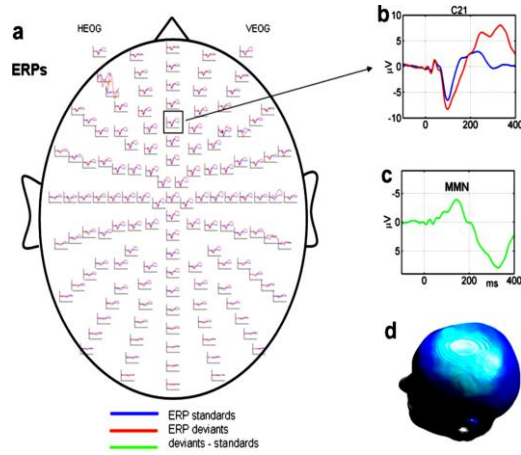
Mismatch Negativity beynimizin, sunulan işitsel uyaranda belli bir sınırı aşan ve fark edilebilir davranışsal ayırt etme eşiğine karşılık gelen random bir değişikliğe otomatik cevap oluşturması ile üretilir⁵. Genel itibarıyla MMN duyusal girdilere dikkat vermenin önemini olmadığı durumlarda elde edilen işitsel korteksteki ilkel zekâ yansıması denebilecek cevaplar olarak kabul edilmektedir⁶. Test esnasında dikkat gerektirmemesi MMN'nin pasif durumda dahi kullanılabilmesi anlamına gelmektedir. Bu sayede klinik ortamında işitsel işlemeyi değerlendirmek amacıyla yapılan genel davranışsal yöntemlerle değerlendirilemeyen bireylerin MMN ile değerlendirilmesi pratik bir avantaj olarak düşünülebilir⁷.

MMN'İN NÖRAL KAYNAKLARI

MMN için belirlenmiş çeşitli kaynak vardır. Temelde işitsel korteks, posterior temporal girus, supra temporal alan ve frontal korteks kaynaklı olduğu söylenebilir⁵. MMN mekanizması hakkındaki en yaygın yorum: mevcut duyusal uyarıyı önceki uyarılara ait bir hafıza ile karşılaştıran temporo-prefrontal ağın, kafa derisi seviyesinde yanıt vermekle görevli olmasıdır⁸ (Şekil 3). Verilen işitsel uyarılar standart ve aykırı iki çeşit uyarıdan oluşmaktadır. Bu iki uyarı Oddball Paradigması şeklinde katılımcıya sunulur.



Şekil 2. Standart uyarılarla oluşan İUP'lerden hedef uyarılarla oluşan İUP'lerin çıkarılmasıyla tespit edilen MMN cevapları⁽¹⁾



Şekil 3: Kafa derisi topoğrafisi ve MMN cevaplarının izlenmesi

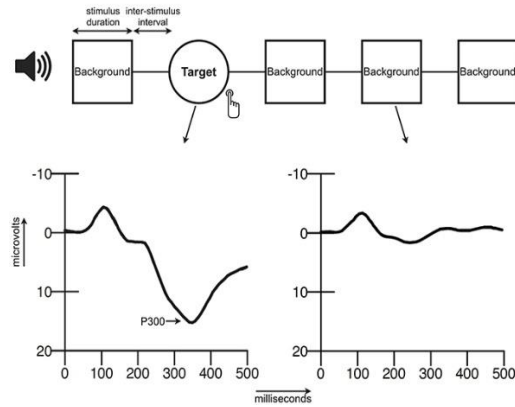
A: Standart ve aykırı tonlara verilen İUP yanıtlarını saptamak için tüm kafa derisi haritasının üzerine yerleştirilmiş 128 EEG elektrotu B: Fronto- santral bölgede standart ve hedef uyarılara karşılık gelen İUP yanıtları C: Toplam İUP yanıtlarından standart ve hedef tonların ayrıştırılması ile elde edilen MMN yanıtları D: Kafa derisinde enterpolasyonlu 100- 200 ms'lik zaman penceresi üzerinden 3 boyutlu ortalama MMN yanıtları⁽⁹⁾

ODDBALL PARADİGMASI

Oddball bazen yön değiştiren bir uyarının (hedef veya aykırı uyarı) denebilir, bir seri standart uyarı ile beraber olduğu dizidir¹⁰. İlk olarak Squires

ve ark. kullanmıştır¹⁶. Geç latansa dair yapılan çalışmalarda uyaran farklılıkları ve işitsel işlemeyi değerlendirmek için oddball paradigması iyi bir seçim olabilir¹¹. İşitsel uyarana dair oddball paradigması çeşitli korteks yanıtlarının üretiminde ve sıra dışı duyuşsal veya kognitif bozuklukların incelenmesinde kullanılabilir¹².

Oddball paradigmasında hedef uyaran ve standart uyaranı farklı kılan minimum bir özellik gerekmektedir. Temel düzeyde MMN uygulamasında standart uyaranı saf ses olarak belirlediğimizde hedef uyaran şiddet, frekans gibi özellikleri açısından farklılık göstermelidir. Cevap tanımlama ve değerlendirme için, aykırı ve standart uyaranların ayrı ayrı ortalaması alınır ve bir fark dalgası elde edilir (Şekil 4). Kayıt esnasında birey sessizce okuma veya izleme yapabilir¹⁰. Mesela standart uyarının 1000 Hz, hedef uyarının ise 1100 Hz frekansta alındığı MMN uygulamasında standart uyaran %80 oranında devamlı verilirken, hedef uyaran ise %20 oranında tesadüfi ve standart uyaranlar arasında verilir. Bu aralıklı uyaran işlemi genellikle kısa tutulur. Standart ve hedef uyaran olarak, tonal uyaranlar, sesli fonemler, morfemler ya da kayıtlı sözcükler gibi konuşma uyarıları tercih edilebilir ama tek seferde bir tek değişken bilgi alınabilir².



Şekil 4. Oddball paradigmasına ve ERP'ye genel bakış şeması¹³

MMN KULLANIM ALANLARI

MMN kullanım alanları arasında santral işitsel algılama, işitsel uyarının bilinçli bir algıya dönüştürülmesi ve özellikle dikkati oluşturan nöral beyin süreçleri yer almaktadır⁶. Ayrıca MMN

kullanımı ve sonuçları açısından en umut verici çalışmalar şizofreni gruplarına yönelik olmuştur.

ŞİZOFRENİ

Şizofreni genellikle genç yaşlarda başlayan, süreci hastalar arası farklılık gösteren, ruhsal durumun çoğu alanında bulgular taşıyan, henüz etiyojisi kesin olarak belirlenemeyen ve yüksek düzeyde yeti kaybına yol açan bir halk sağlığı problemidir¹⁴.

Sanrı ve varsanı gibi pozitif belirtiler; duygulanımda sığlaşma, sosyal içe çekilme, konuşma miktarında azalma ve düşünce içeriğinde fakirleşme gibi negatif belirtiler; dikkatte, bellekte, yürütücü işlevlerde bozulma gibi bilişsel belirtilerle; etkilenmiş duygu, düşünce, algılama ve davranışlar; farklı klinik tablolarla ortaya çıkabilmektedir¹⁵.

Şizofreni epidemiyolojisi

Şizofreni çoğu toplumda en sık görülen psikotik problemlerden olsa da toplumlar arası gerçek yaygınlık oranı farklılık göstermektedir. Amerika'da uygulanan saha araştırmasında şizofreni ve şizofreniform bozukluğun % 1 yıllık ve % 1,5 ömür boyu yaygınlık oranı olarak saptanmıştır. Dünya genelinde her yıl neredeyse 2 milyon yeni vakatespit edilmektedir. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) verilerine göre şizofreni sıklığı Avrupa ve Asya'da % 0,85'tir. Türkiye'de sistematik bir meta analizde, şizofreninin ömür boyu yaygınlığı 1000 kişide 8,9 olarak tespit edilmiştir^{16,17}. Kadın ve erkeklerde şizofreniye rastlama sıklığı eşittir. Erkeklerde başlangıç yaşı, kadınlara oranla genelde daha genç yaşlardadır. En fazla rastlanılan yaş erkeklerde 15-25, kadınlarda 25-35 yaş aralığı denebilir. Yine kadınlarda 55-64 yaş aralığında ikinci bir başlama sıklığı görülebilmektedir. 10 yaşından önce (erken başlangıçlı) ve 45 yaşından sonra (geç başlangıçlı) şizofreni başlangıcı nadir olarak ortaya çıkmaktadır¹⁸.

Şizofreni etiyojisi

Şizofreninin birkaç risk etmeni bulunsa da, henüz tam sebebi belirlenmemiştir. Bunlar arasında genetik faktörler ön plana çıkmaktadır. Stresli olayların şizofreniyi desteklediği düşüncesi oldukça yaygındır. Bazı şizofreni hastalarının beyinlerinde özellikle temporal loblarda topoğrafik değişiklikler bulunmuş fakat bunun hastalığın oluşum ve tetiklenmesinde yeterli düzeyde etkilemediği görülmüştür¹⁹.

Şizofreni etiyolojisi ile ilgili etkenler şunlardır:

1. Genetik faktörler
2. Beynin yapısal durumları
3. Nörokimyasal farklılıklar
4. Nörofizyolojik farklılıklar
5. Endokrin faktörleri¹⁹

Şizofreni tedavisi

Günümüze dek şizofreninin kaynağı ve kesin tedavisi bulunamamıştır. Aşağıdaki tedavi yöntemleri bulguların tedavisinde, akut krizlerin tekrar ortaya çıkmasını engellemek ve hastanın şizofreniye rağmen kişilik gelişimini desteklemek içindir. Şizofreni tedavisi dört kritik başlık altında özetlenebilir. Bunlar ilaçla tedavi, psiko- ve sosyoterapi, psiko-bilgilendirme ve aile desteğidir¹⁹.

ŞİZOFRENİDE MMN BULGULARI

MMN, nispeten kolay, hızlı ve ucuz bir ölçüm yöntemi olması açısından klinik bağlamında avantajlı konumdadır. MMN cevaplarının oluşmasında kişinin dikkatini vermesinin bir önemi olmaması yani otomatik cevap oluşturma yeteneği de yine klinikte uzmanlar tarafından tercih edilmesini sağlamaktadır. MMN'e dair en umut verici çalışmalar şizofreni tanısı almış gruplar arasında olmuştur. Şizofreni vakalarında hastalığın seyri ve erken teşhisinde biyobelirteç rolü oynamaktadır. Yapılan çalışmalarda tüm bu sebepler göz önüne alınarak şizofreni vakalarında işitsel uyarılmış potansiyellerden biri olan MMN cevapları üzerine yoğunlaşmalar görülmektedir²⁰.

Şizofrenide MMN bulgularına dair en sık yorum MMN yanıt genliğinde azalmalar ve yanıt süresinde sapmalar meydana gelmesidir²⁰. Özellikle kronik şizofreni hastalarında işitsel duyuşsal bellek ve bağlama bağlı bilgi birincil (primer) ve ikincil (sekonder) işitsel korteks seviyesinde MMN yanıtlarının genliğinde azalma gözlemlenmiştir. Bu duruma sebep olarak ise şizofreni vakalarında beynin büyük MMN yanıtları üretmesini engelleyen anestezi olmayan seviyelerde ketamin (N- Metil D- Aspartat antagonisti) verilmesi olarak düşünülmektedir²¹. Meydana gelen azalmalar hastaların bilişsel işlev bozukluğu ve hastalığın şiddeti hakkında subjektif yorumlar yapmamızı sağlar².

Birinci kuşak antipsikotikler, risperidon, olanzapin ve klozapin şizofreni hastalarındaki MMN bozukluklarını tedavi edememektedir. Michie ve arkadaşları²⁰ şizofreni hastalarının etkilenmemiş

yakınlarında MMN'nin küçüldüğünü ispatlarken Ahveninen ve arkadaşları²² şizofreni hastalarının etkilenmemiş ikizlerinde MMN'nin değişmediğini göstermiştir. Bu iki çalışma arasındaki tutarsızlığın nedeni ilk çalışmada sesin süresi, ikinci çalışmada ise frekansı değiştirilerek seyrek uyarılar oluşturulmuş olması ve bu iki farklı ses özelliğini ayırt etmede etkili biyolojik mekanizmaların farklı olması olabilir. Hall ve arkadaşları²³ yaptıkları ikiz çalışmasında MMN ortalama genliğinin kalıtsallık değerini %68 olarak bulmuşlardır. 22q11 delesyonlu ergen ve genç yaştaki yetişkin grupta yapılan çalışmada delesyon içermeyen kromozomda kalan katekol-o-metil-transferaz (COMT) geninde 158Met alleli bulunan bireylerin, 158Val alleli bulunan kişilere oranla MMN genliğindeki azalmalarının daha çok olduğu gösterilmiştir²⁴.

SONUÇ

İşitsel uyarılmış potansiyellerden olan MMN' nin klinik bağlamda taşımış olduğu avantajlar sayesinde şizofreni hastalığının seyri hakkında bilgi sahibi olmak mümkündür. Son yıllarda konu üzerine yapılan çalışmalar yoğunlaşmış olsa da kesin anlamlı sonuçlar için araştırmaların sürmesi önem arz etmektedir.

KAYNAKLAR

1. Arslan S, İskender Z. İşitsel kortikal cevaplar: özellikler ve klinik uygulamalar. Türkiye Klinikleri Kulak Burun Boğaz - Özel Konular. 2015;8(2):48-53.
2. Uluskar G. Çoklu özellik dizisi mismatch negativity: test-tekrar test güvenilirlik çalışması (Yüksek Lisans Tezi). Ankara, Hacettepe Üniversitesi, 2013
3. Hall J. P300 response and mismatch negativity (MMN) response. In eHandbook of Auditory Evoked Responses (Ed M Hall): 716-823. 2015.
4. Katz J. Handbook of Clinical Audiology. A Wolters Kluwer Company, 2002;235-253.
5. Näätänen R, Paavilainen P, Rinne T, Alho K. The mismatch negativity (MMN) in basic research of central auditory processing: A review. ClinNeurophysiol. 2007;118:2544-90.
6. Näätänen R, Tervaniemi M, Sussman E, Paavilainen P, Winkler I. Primitive intelligence in the auditory cortex. Trends Neurosci. 2001;24:283-8.
7. Näätänen R, Paavilainen P, Tütinen H, Jiang D, Alho K. Attention and mismatch negativity. Psychophysiology. 1993;30:436-450.
8. Rinne T, Alho K, Ilmoniemi J, Virtanen J, Näätänen R. Separate time behaviors of the temporal and frontal mismatch negativity sources. Neuroimage. 2000;12:14-19.

9. Garrido M, Kilner J, Stephan K, Friston J. The mismatch negativity: a review of underlying mechanisms. *Clin Neurophysiol.* 2009;120:453–63.
10. Ceyhan A. İşitme cihazı kullanan yaşlılarda, işitsel eğitim öncesi ve sonrasında, Türkçe matris test ile gürtlüde konuşmanın anlaşılabilirlik düzeyinin ve MMN bulgularının karşılaştırılması (Doktora tezi). Ankara, Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, 2019.
11. Ferrari J. Detecting novelty and significance. *J Cogn Neurosci.* 2010;22:404-411.
12. İşoğlu Ü. Event-related potentials during auditory oddball, and combined auditory oddball–visual paradigms. *Int J Neurosci.* 2007;117:487-506.
13. Dinteren R, Jongasma M, Arns M. Combined frontal and parietal p300 amplitudes indicate compensated cognitive processing across the lifespan. *Front Aging Neurosci.* 2014;6:294.
14. Sadock BJ, Sadock VA. Kaplan & Sadock Klinik Psikiyatri (Çeviri Eds A Bozkurt). İstanbul, Güneş Tıp Kitapevleri, 2009.
15. Hafner H, Heiden W, Behrens S, Gattaz W. Causes and consequences of the gender difference in age at onset of schizophrenia. *Schizophr Bull.* 1998;24:99-113.
16. Öztürk O, Uluşahin A. Ruh Sağlığı ve Bozuklukları. Ankara, Nobel Yayın, 2008.
17. Köroğlu E, Güleç C. Psikiyatri Temel Kitabı. Ankara, HYB Basım Yayın, 2007.
18. Kocal Y, Karakuş G, Sert D. Şizofreni: etyoloji, klinik özellikler ve tedavi. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi.* 2017;26:251-267.
19. Summakoğlu D, Ertuğrul B. Şizofreni ve tedavisi. *Lectio Scientific Journal of Health and Natural Sciences.* 2018;2:43-61.
20. Michie PT, Malmierca MS, Harms L, Todd J. The neurobiology of MMN and implications for schizophrenia. *Biol Psychol.* 2016;116:90-7.
21. Fisher D, Labelle A, Knott V. Auditory hallucinations and the mismatch negativity: Processing speech and non-speech sounds in schizophrenia. *Int J Psychophysiol.* 2008;70:3-15.
22. Ahveninen J, Jääskeläinen IP, Osipova D, Huttunen MO, Ilmoniemi RJ, Kaprio J et al. Inherited auditory-cortical dysfunction in twin pairs discordant for schizophrenia. *Biol Psychiatry.* 2006;60:612-20.
23. Hall MH, Schulze K, Rijdsdijk F, Picchioni M, Ettinger U, Bramon E et al. Heritability and reliability of P300, P50 and duration mismatch negativity. *Behav Genet.* 2006;36:845-57.
24. Ulaş H, Taşlıca S, Alptekin K, Şizofrenide nörofizyolojik ve nörokognitif genetik belirleyicilerin (endofenotip) yeri. *Klinik Psikiyatri Dergisi.* 2008;11(Ek 4):12-19.



OLGU SUNUMU / CASE REPORT

Klozapin kullanımına bağlı pulmoner emboli olgusu

A case of pulmonary embolism due to clozapine use

İdil Tarikoğulları¹, Duygu Duman¹, Ahmet Işık¹, Gazi Orkun Ediboğlu²,
Mehmet Emin Demirkol²

¹Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, ²Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Adana, Turkey

Abstract

Clozapine is an effective atypical antipsychotic in resistant schizophrenia. It has fatal side effects such as agranulocytosis, myocarditis and pulmonary embolism. While pulmonary embolism due to clozapine treatment was observed in the first 3 months, pulmonary embolism developed in our case in the 19th year of clozapine treatment. In this case, we presented the management of clozapine-induced pulmonary embolism and its effect on mental state.

Keywords: Schizophrenia, pulmonary embolism, clozapine

Öz

Klozapin dirençli şizofrenide etkili bir atipik antipsikotiktir. Agranülositoz, myokardit ve pulmoner emboli gibi ölümcül yan etkilere sahiptir. Klozapin tedavisine bağlı pulmoner emboli ilk 3 ayda görülürken olgumuzda klozapin tedavisinin 19. yılında pulmoner emboli gelişmiştir. Bu olguda klozapin tedavisine bağlı pulmoner embolinin yönetimini ve ruhsal durum üzerine etkisini sunduk.

Anahtar kelimeler: Şizofreni, pulmoner emboli, klozapin

GİRİŞ

Şizofreni, pozitif veya negatif semptomlarla birlikte görülen, sıklıkla genç yaşlarda başlayan ilerleyici bir psikiyatrik hastalıktır. Şizofreni semptomlarının kişiden kişiye değişmesi tek bir hastalık olarak değil de bir sendrom olarak değerlendirilmesine neden olmuştur. Şizofreni hastalarında klinik olarak çok farklı bulgulara rastlanılmasından dolayı toplumda kendini heterojen bir hastalık olarak göstermektedir. Şizofreninin pozitif semptomları hezeyanlar, varsanılar, konuşma ve davranış bozukluklarıyla kendini gösterirken, negatif semptomları hastanın çevresine ilgisinin azalması, işlevselliğinde bozulma, duygusal ve sosyal olarak içe dönme, anhedoni, dikkat eksikliği olarak görülür. Negatif semptomlar, pozitif semptomların aksine duyguların, kognisyonun ve hedefe yönelik davranışların görece eksikliği ile karakterizedir¹.

Erkeklerde şizofreni başlangıcı 15-25 yaş aralığında sık gözlenirken, kadınlarda biraz daha geç başlangıç gösterip 25-35 yaş aralığında sık gözlenir. Her üç kadın hastadan biri 25 yaşından önce psikiyatri kliniğinde yatarak sağaltım görürken erkek hastalarda bu oran %50'den fazladır^{2, 3}.

Şizofreni etiyolojisinde birden fazla yaklaşım mevcuttur. Genetik etkenleri rolü %81 ile büyük bir orana sahipken, çevresel etkenlerin %11 dolaylarında olduğu ayrıntılı araştırmalar sonucunda belirtilmiştir⁴. Şizofreni risk faktörleri; kalıtsal yatkınlık, düşük sosyoekonomik düzey, aile hayatı, stres faktörleri, kişiliği, sorunlarla başa çıkma kabiliyeti ve sosyal destek, genetiği etkileyen çeşitli çevresel faktörler olarak sayılabilir^{5, 6}.

Pulmoner emboli, en sık alt ekstremitelerden derin venlerinden ve pelvis venlerinden kaynaklanan, kan ile hareket eden kan tıkaçları ile pulmoner arterin ani tıkanmasıdır. Semptomları ve bulguları spesifik

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: İdil Tarikoğulları, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Adana, Turkey
E-mail: idiltarikogullari@gmail.com

Geliş tarihi/Received: 08.11.2021 Kabul tarihi/Accepted: 20.12.2021 Çevrimiçi yayın/Published online: 29.12.2021

değildir, en sık semptomları dispne, göğüs ağrısı, hemoptizidir⁷.

Pulmoner Emboli hem genetik hem de edinilmiş birçok risk faktörünü içerir. Koagülasyon bozuklukları genetik risk faktörleri arasında en sık gözlenendir. Bu genetik defektler; Faktör V Leiden mutasyonu, Protein C eksikliği, Protein S eksikliği, Antitrombin III eksikliğidir. Edinsel risk faktörleri ise uzun süreli immobilizasyon, geçirilmiş travma ya da cerrahi öyküsü, gebelik ve postpartum dönem, hormon ve steroid tedavisi, geçirilmiş venöz tromboemboli ve ileri yaş⁸. Bu sık gözlenen risk faktörleri haricinde antipsikotik bir ilaç olan klozapin kullanımına bağlı da pulmoner emboli vaka bildirimi bulunmaktadır⁹.

Klozapinin dopamin D1, D2, D3, D4 reseptörlerine, serotonin 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}, 5-HT₃, 5-HT₆, 5-HT₇ reseptörlerine, adrenerjik α_1 , α_2 reseptörlerine, histamin H1 ve muskarinik M1, M2, M3, M5 reseptörlerine antagonist, serotonin 5-HT_{1A}, muskarinik M4 reseptörlerine agonist etkisi mevcuttur ve bu reseptörlerle olan ilişkileri nedeniyle agranülositoz, hipersalivasyon, ortostatik hipotansiyon, uykuya meyil, taşikardi, kilo alma, miyokardit, pulmoner emboli gibi geniş bir yan etki profiline sahiptir¹⁰. Yan etkiler içerisinde terapötik doz aralığında en sık mortalite sebebi agranülositozdur, daha az sıklıkla da miyokardit ve pulmoner embolidir.

OLGU

53 yaşında, bekar, çalışmayan, ailesiyle yaşayan erkek hasta 36 yıldır şizofreni tanısı ile takip edilmektedir. Farklı gruplardan çeşitli antipsikotik sağaltımını düzenli kullanmasına rağmen pozitif semptomlarında gerileme olmaması üzerine 19 yıl önce tedaviye dirençli şizofreni kabul edilip klozapin 400 mg/gün tedavisi başlanmıştır.

Mevcut yakınmaları son günlerde sinirlilik, saldırganlık, iştahsızlık olan ve kullandığı ilaçlarının klozapin 400 mg/gün, amisülpirid 800 mg/gün, klonazepam 1,5 mg/gün, propranolol 40 mg/gün olduğu öğrenilen hasta kliniğe yatırıldı. Düşünce içeriğinde grandiyöz sanrıları mevcut olan hasta görüşme esnasında klinikte takip eden doktoruna yumruk atma şeklinde ajitasyonu oldu. Vital bulguları ve satürasyonu normaldi, alınan rutin kan örneğinde hemogramında bir anormallik yoktu ancak C-Reaktif Protein(CRP), D-dimer yüksekliği ve fizik

muayenesinde öksürüğü mevcut olması üzerine göğüs hastalıkları bölümüne konsülte edildi. Yapılan fizik muayene sonucunda dinamik toraks bilgisayarlı tomografi ve alt ekstremitte venöz renkli doppler ultrasonografi tetkiklerinin uygulanması önerildi. Dinamik toraks bilgisayarlı tomografisinde pulmoner emboli, enfarkt ve pnömoni ile uyumlu görüldü, alt ekstremitte venöz renkli doppler ultrasonografisinde ise bir anormali saptanmadı. Ön planda Covid-19 düşünülen hastanın Covid-19 PCR testinin negatif olduğu görüldü.

Göğüs hastalıkları bölümünün önerisiyle pulmoner emboli tedavisi için enoksoparin 1.2 mg/gün tedavisine başlandı. Antibiyoterapi olarak seftriakson 2 gr/gün, klindamisin 1200 mg/gün önerildi. Enfeksiyona yönelik odak aramak için kan kültürü, balgam kültürü, BOS kültürü alındı, ancak herhangi bir üreme saptanmadı. Kan tetkikleri takiplerinde agranülositoz veya nötropeni gözlenmedi.

Takiplerinde stupor, mutizm, postür alma, negativizm gözlenmesi üzerine katotoni düşünüldü ve tedavisine lorazepam 2,5 mg/gün eklendi. Lorazepam tedavisinin 3. gününde hastanın katatonisinin gerilediği gözlemlendi. CRP ve D-dimer düzeyi normale dönen hastanın yatışındaki yakınmaları olan sinirliliğinin, saldırganlığının, iştahsızlığının belirgin gerilemesi üzerine enoksoparin 1.2 mg/gün, klozapin 400 mg/gün, amisülpirid 800 mg/gün, propranolol 40 mg/gün tedavisi önerilerek taburcu edildi.

TARTIŞMA

Antipsikotik ilaçlar şizofreni tedavisinin temelini oluşturmaktadır. Hastaların çoğunda bu tedaviye yanıt olarak psikotik semptomlarda gerileme gözlenir. Bununla birlikte bazı hastalar ise çeşitli gruplardan antipsikotik tedaviyi uygun sürede kullanmasına rağmen semptomlarında gerileme olmaz ve dirençli semptomlar ortaya çıkar. Hastamız 36 yıldır şizofreni tanısı ile takipte olup 19 yıl önce kullanmakta olduğu klozapin dışı antipsikotik tedaviye direnç göstermesi üzerine tedaviye dirençli şizofreni olarak düşünülmüş ve klozapin tedavisi başlanmıştır. 19 yıl boyunca düzenli olarak klozapin tedavisini kullanmış ve pozitif semptomlarında belirgin gerileme olmuş.

İkinci nesil bir antipsikotik olan klozapin tedaviye dirençli tip şizofreni tedavisinde tercih edilen atipik antipsikotik ilaçtır. Agranülositoz, hipersalivasyon, ortostatik hipotansiyon, uykuya meyil, taşikardi, kilo alma, miyokardit, pulmoner emboli gibi geniş bir yan

etki profiline sahiptir. Yan etkiler içerisinde terapotik doz aralığında en sık mortalite sebebi agranülositozdur. Tedaviye uyumsuzluk bu yan etkilerin gelişmesinde önemli bir risk olduğu için klozapin kullanan hastalar ve aileleri iyice bilgilendirilmelidir.

Hagg ve arkadaşları, klozapin tedavisi uygulanan hastalarda 1/2000-6000 oranında pulmoner emboli geliştiğini saptamışlardır. Ayrıca tedavinin ilk 3 ayı içerisinde pulmoner emboli riskinin en yüksek oranda görüldüğünü de bildirmişlerdir¹¹. Bizim olgumuz klozapin tedavisinin 19. yılında pulmoner emboli saptanan bir olgudur.

Şizofreni veya şizoaffektif hastalarının yaklaşık %30-40'ı diğer antipsikotiklere direnç gösterirler. Ancak klozapin kullanım oranı ABD'de %4,4, Çin'de %10 ve ülkemizde %2,34'tür. Bu hastaların klozapin tedavisi alması önemlidir. Tedaviye dirençli şizofreni hastalarının yaklaşık %10'u özkıyımına bağlı vefat etmektedir. Ancak klozapinin ölümcül yan etkileri olan agranülositoz, myokardit ve pulmoner emboli bu orana kıyasla çok daha düşüktür. ABD'de yapılan 5 yıllık klozapin yan etki izlem çalışmasına dahil olan 99502 hastanın 382'sinde yani %0,38'sinde agranülositoz, 12'sinde yani %0,01'inde ölüm gerçekleşmiştir. Bu oranlara göre tedaviye dirençli şizofreni hastalarına klozapin tedavisine başlamak yaşam kalitesi ve özkıyım üzerine önemlidir¹².

Olgumuzda klozapin harici diğer nedenlere bağlı olarak derin ven trombozu ve pulmoner emboli risk faktörlerine de göz atık. Yakın zamanda geçirilmiş travma öyküsü, obezite, inflamatuvar bağırsak hastalıkları gibi risk faktörleri yoktu. Ek olarak hastamızda sigara kullanım öyküsü de bulunmuyordu. Klozapin kullanan hastalarda sedasyona ve ya kilo artışına sekonder pulmoner emboli gözlenebilmesine rağmen olgumuz boyuna göre normal kilodaydı ve sedasyona meyil gözlenmedi.

Olgumuzun son günlerde aniden artan saldırganlık, sinirlilik, iştahsızlık, grandiyöz sanrıları pulmoner emboli ve pnomoni ile yakın zamanlarda başlamış. Takiplerinde katatonik gelişmesi, kan tetkiklerinde düzelmenin görülmesi ile ajitasyonu ve sanrılarının yakın zamanlı gerilemesi üzerine son zamanlarda artan ruhsal yakınmalarının pulmoner emboliye bağlı olabileceği düşünüldü. Klozapin tedavisi kullanan hastalarda ruhsal yakınmalarının aniden artması durumunda klozapinin neden olduğu yan etkilerin araştırılmasında bu olgumuzda olduğu gibi yarar vardır.

Klozapin kullanımına bağlı pulmoner emboli düşünülen vakalarda ilaca devam edilmesi halinde antitrombotik tedavinin devamına rağmen oluşan klinik belirtilerin nüks ettiği ve yeni emboli ataklarının geliştiği saptanmıştır¹³. Bu kapsamda hastamıza enoksoparin 1.2 mg/gün başlanmış ve klozapin tedavisine devam edilmiştir.

Tedaviye dirençli şizofreni hastaları düşük yaşam kalitesi, yüksek özkıyım riski ile karşı karşıyadır. Bu hastaların klozapin tedavisi ile yaşam kalitesi artırılabilir ve özkıyım riski azaltılabilir. Ölümcül yan etkilerinin oranı tedavisiz kalan dirençli şizofreni hastalarının özkıyım riskine göre düşük bir oranda olmasından dolayı ve olgumuzda olduğu gibi yan etkilerinin yönetimi ile klozapin tedavisi kesilmeden sürdürüm sağlanabilir.

KAYNAKLAR

1. Batinic B. Cognitive models of positive and negative symptoms of schizophrenia and implications for treatment. *Psychiatr Danub.* 2009;31:181-84.
2. Köroğlu E. Şizofreni. *Psikiyatri.* 1996;7:239-72.
3. Kaplan H, Sadock B. Kaplan and Sadock's Synopsis of Psychiatry. Baltimore, LWW, 2008.
4. Acar C, Kartalci Ş. Şizofreninin etyopatogenezinde katekol-o-metiltransferaz (COMT) geninin rolü. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar,* 2014;6:217-26.
5. Ceylan ME, Çetin M. Araştırma ve Klinik Uygulamada Biyolojik Psikiyatri, Şizofreni. İstanbul, Yerküre, 2005.
6. Stahl SM. Temel Psikofarmakoloji Nörobilimsel Temeli ve Pratik Uygulamalar. İstanbul, İstanbul Tıp Kitabevi, 2003.
7. Oğuzülgen K, Ekim NN, Habeşoğlu MA, Demirel K, Kitapçı M. Pulmoner tromboembolizm tanısında klinik ve radyonüklid inceleme parametrelerinin karşılaştırılması. *Toraks Dergisi.* 2003;4:236-241.
8. Anderson FA Jr, Spencer FA. Risk factors for venous thromboembolism. *Circulation.* 2003;107:19-116
9. Chate S, Patted S, Nayak R, Patil N, Pandurangi A. Pulmonary thromboembolism associated with clozapine. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2013;25(2):E3-6.
10. Gardner DM, Baldessarini RJ, Waraich P. Modern antipsychotic drugs: a critical overview. *CMAJ.* 2005;172:1703-11.
11. Hägg S, Spigset O, Söderström TG. Association of venous thromboembolism and clozapine. *Lancet.* 2010;355:1155-6.
12. Cetin M. Klozapin: şizofreni tedavisinde klozapin yazmaya karşı akıldışı korku. *Klinik Psikofarmakol Bult.* 2014;24:295-301
13. Seltin JP, Büller H. Clozapine and venous thromboembolism: further evidence. *J Clin Psychiatry.* 2003;64:609-15.