

ARAŞTIRMA RESEARCH

## Antipsikotik İlaç Kullanımının Elektrokardiyografi Parametreleri ile İlişkisi

### *The Relationship Between Antipsychotic Drug Use and Electrocardiography Parameters*

Mehmet Emin Demirkol <sup>1</sup>, Lut Tamam <sup>1</sup>, Soner Çakmak <sup>1</sup>, Caner Yeşiloğlu <sup>1</sup>

#### Öz

Antipsikotik ilaçların bilinen birçok metabolik ve kardiyak etkisi bulunmaktadır. Bu çalışmanın amacı yatarak tedavi görmüş psikotik bozukluk tanılı hastaların elektrokardiyografik parametreleri ile antipsikotik ilaç kullanımı arasındaki ilişkiyi değerlendirmektir. Bu amaçla kliniğimizde yatmış olan 200 psikotik bozukluk hastasının elektrokardiyografileri (EKG) incelenerek, QTc aralığı, R-R mesafesi ve PR aralığı ile kullanılan antipsikotik ilaç sayısı ve antipsikotiklerin QTc üzerine etkisinin gücünün ilişkisi araştırılmıştır. Elde edilen verilere göre çoklu antipsikotik ilaç kullananların QTc aralıklarının monoterapi kullananlara göre anlamlı olarak daha uzun olduğu saptanmıştır. Antipsikotik ilaçlar QTc üzerine etki güçlerine göre sınıflandırıldığında, orta şiddette etkili ilaç alanların düşük etkili ilaç alanlara göre QTc aralıklarının anlamlı olarak daha uzun olduğu saptanmıştır. Sonuç olarak psikotik bozukluk tanılı hastaların takibi ve tedavisinde kardiyovasküler yan etki sıklığı dikkate alındığında, çoklu antipsikotik ilaç kullanımından mümkün oldukça kaçınılmalı ve ilaç seçimine önem verilmelidir.

**Anahtar sözcükler:** Antipsikotik ilaç, aritmi, elektrokardiyografi (EKG), psikoz, QT aralığı.

#### Abstract

Antipsychotic drugs have many known metabolic and cardiac effects. The aim of this study was to evaluate the relationship between electrocardiographic parameters and antipsychotic drug use in inpatients with psychotic disorder. For this purpose, electrocardiograms (ECG) of 200 psychotic patients who were hospitalized in our clinic were examined and the relationship between QTc interval, R-R distance and PR interval, the number of antipsychotic drugs used and the effect of antipsychotics on QTc were investigated. According to the data obtained, QTc intervals of the patients using multiple antipsychotic drugs were found to be significantly longer than those using monotherapy. When antipsychotic drugs were classified according to their potency on QTc, QTc intervals were found to be significantly longer in those receiving moderately effective drugs compared to lower effective drugs. In conclusion, considering the frequency of cardiovascular side effects in the follow-up and treatment of patients with psychotic disorder, multiple antipsychotic drugs use should be avoided as much as possible and drug selection should be given importance.

**Keywords:** Antipsychotic drug, arrhythmia, electrocardiography (ECG), psychosis, QT interval.

<sup>1</sup> Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, Adana

✉ Mehmet Emin Demirkol, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, Adana, Turkey  
emindemirkol@gmail.com

Geliş tarihi/Submission date: 01.06.2019 | Kabul tarihi/Accepted: 07.08.2019 | Çevrimiçi yayın/Online published: 10.08.2019

**ŞİZOFRENİ** spektrumu ve diğer psikotik bozukluklar, ruhsal bozuklukların tanıs ve sayımsal el kitabında (DSM-5) tanımlandığı üzere gerçeği değerlendirme yetisinin zayıfladığı hastalıklardır; sanrılar, varsanılar, dezorganize düşünce, dezorganize davranış ve negatif belirtiler şizofreni için belirlenen tanı ölçütleridir. Bu başlık altındaki hastalıklardan şizofreni, şizoaffektif bozukluk, sanrıs bozukluk, şizotipal bozukluk zaman zaman alevlenmelerle seyreden kronik gidişli hastalıklardır (American Psychiatric Association 2013). Bu hastalıkların tedavisinde çoklu ilaç kullanımına olumsuz bakılsa da hekimler klinik deneyimleri sonucunda kombinasyon tedavilerini artan şekilde tercih etmektedir (Clark ve ark. 2002). Kronik seyir, tedaviye yanıtta yetersizlik, doz arttırımı sonucu yan etkiler görülmesi hekimleri çoklu ilaç kullanımına yönlendirmektedir (Kumsar ve Dilbaz 2012). Özalmete ve arkadaşları (2009), çoklu antipsikotik kullanım oranını yataklı servis hastalarında %38-64, poliklinik hastalarında %54 olarak saptamıştır. Çoklu antipsikotik kullanımı daha fazla yan etki etki, ölüm oranlarında artış ve metabolik sendrom sıklığının artışıyla ilişkili görülmektedir.

Antipsikotiklerin kardiyovasküler etkileri genel olarak ventriküler repolarizasyonun uzaması, taşikardi, miyokardit, sinoatriyal nod değişiklikleri, kardiyomyopati ve aritmidir (Passman ve Kadish 2001). QT aralığı elektrokardiyogram (EKG) üzerinde QRS kompleksinin başlangıcından T dalgası sonuna kadar olan süredir ve ventriküler repolarizasyon süresini gösterir (Czekalla ve ark. 2001). QT aralığının uzaması ventriküler taşikardi ve ani kardiyak ölüm riskini arttırmaktadır (Passman ve Kadish 2001). QT aralığında uzamaya neden olan etkenler ilaç kullanımı, cinsiyet, yaş, bradikardi, hipokalemi, hipomagnezemi, konjenital uzun QT sendromudur (Takeuchi ve ark. 2015). Riski arttıran kesin bir QT değeri belirlenmemiştir (Moss 1993). Antipsikotik ilaçlar aritmogenik ve antiaritmik özellikleri bir arada gösterir. Sempatik sinir sistemi etkisini hipotalamusta baskılayabilirler ve lokal anestezi etki gösterebilirler. Bu etkileri ile hücre zarını stabilize ederek antiaritmik etki gösterebilirler. Antipsikotiklere bağlı EKG'de QT aralığında uzama dışında T dalgasında düzleşme, ST segmentinde çökme, PR aralığında uzama, U dalgasının ortaya çıkması ve kalp hızında artma (R-R mesafesinde kısalma) saptanabilmektedir. PR aralığında uzama, atriyumdan ventriküle elektriksel iletimin gecikmesi nedeniyle gözlenmekte olup atriyal fibrilasyon açısından risk yaratmaktadır (Balcıoğlu 1999). QT aralığının kalp hızı değişikliklerinden etkilenmesi nedeniyle düzeltilmiş QT (QTc) aralığının dikkate alınması önerilmektedir. QTc hesaplanırken klinik pratikte ve literatürde sıklıkla Bazzet formülü kullanılır (Chong ve Mahendran 2011). QTc aralığı da antipsikotiklerden etkilenmektedir. Türkiye'de yapılan 76 hastalık bir çalışmada tipik antipsikotiklerden haloperidol ve tioridazin kullanan olguların QTc değerlerinin risperidon ve ziklopentiksol monoterapisi alan olgulardan ve kontrol grubundan daha uzun olduğu saptanmıştır (İlhan ve ark. 1999).

Psikotik hastalarda kardiyovasküler problemlerin yanında endokrinolojik problemler de yaşam ömrünün kısalmasına neden olmaktadır. Endokrinolojik problemlerden biri metabolik sendromdur. Metabolik sendrom tanı kriterleri abdominal obezite, lipid profili değişiklikleri, kan basıncı yüksekliği, açlık kan glukozu yüksekliği, vücut kitle indeksi yüksekliğini içermektedir. Hastalığa ek olarak antipsikotiklerin de metabolik yan etkileri bilinmektedir. Negatif semptomlarda daha etkili olan atipik antipsikotiklere bağlı olarak glukoz toleransında bozulma, kilo artışı, lipid profilde bozulma yan etkileri daha yüksek oranda gözlenmektedir (Asena ve ark. 2006).

Çalışmamızda psikotik bozukluk tanılı hastalarda QTc aralığı, R-R mesafesi, PR

aralığının tedavide kullanılan antipsikotikler ile ilişkisi incelenmiştir. Psikotik hastalarda önemli ölüm nedenlerinden olan kardiyovasküler yan etki riskini arttıran ilaç kullanım yönteminin saptanması amaçlanmıştır.

## Yöntem

Geçmişe dönük dosya tarama yöntemine dayalı bu çalışmada Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi (ÇÜTF) Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Yataklı Servisinde 2013–2019 yılları arasında DSM-5'e göre en az 1 yıldır şizofreni tanısı olan, okuma ve yazma bilen, 200 hasta dosyası değerlendirilmiştir. QTc aralığını etkileyebilecek faktörlerden hipomagnezemi olan 1, hipokalsemi olan 4, hiponatremisi olan 3, hiperpotasemi olan 3, hipotiroidisi olan 3, dal blokları olan 5, dosya incelemesinde ölçekleri doldurulmamış 6 hasta dosyası değerlendirme dışı bırakılmıştır. Bu çalışma için etik onay ÇÜTF Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan alınmıştır (14.06.2019 tarihli 89 no'lu karar).

ÇÜTF Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı servisinde tedavi gören hastalara servis yatışının ilk günü boy, ağırlık ölçümü yapılmakta, beden kitle indeksi kg/m<sup>2</sup> formülüyle hesaplanmaktadır. Bel çevresi santimetre cinsinden kaydedilmektedir. Hastaların yatışının yapıldığı gün sabah 12 saatlik açlık sağlanarak 07:00'da kan trigliserid, HDL, glukoz, LDL düzeyleri enzimatik yöntemlerle ölçülmektedir. LDL, HDL, trigliserid, glukoz mg/dl olarak çalışılmaktadır.

Arteriyel kan basıncı sfigmomanometre ve steteskop ile deneyimli servis hemşireleri tarafından ölçülmüştür. Faz 1 korotkoff sesi duyulduğundaki basınç değeri sistolik, faz 5 korotkoff sesi duyulduğundaki basınç değeri diyastolik kan basıncı olarak mm/hg cinsinden kaydedilmiştir. Ayrıca kliniğimizde rutin prosedür olarak her yatan hastanın, kliniğe yattığında ve taburcu olma zamanında en az iki kez EKG'si çekilmektedir. Bu çalışmada taburcu anındaki EKG dikkate alınıp değerlendirilmiştir.

Şizofreni ve psikotik bozuklukların semptom şiddeti, hasta dosyalarında zaten mevcut olan Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (PANSS) ile değerlendirilmiştir. Hasta dosyalarındaki kayıtlı verilerin incelenmesi ile sosyodemografik bilgiler edinilmiştir.

## Kardiyolojik Değerlendirme

Hastaların yatış sabahında en az 12 saat kafein ve sigara kullanmadıktan sonra çekilen standart 25 mm/s kağıt hızı olan 12 derivasyonlu EKG'leri incelenmiştir. QTc aralıkları tek hekim tarafından Bazett Formülü ile hesaplanmıştır. QT aralığı EKG'de ventriküllerin repolarizasyon ve depolarizasyonunu kapsar. Ventriküler depolarizasyonun EKG'deki karşılığı olan Q dalgası ile başlar, repolarizasyonun karşılığı olan T dalgasını kapsayarak biter. QT mesafesinin kalp hızından etkilenmesi nedeni ile QT aralığının 60 atım/dk'ya uygun normalizasyonunu sağlamak amacıyla düzeltilmiş QT hesaplanır (QTc) (Moss 1996).

Çalışmamızda QTc hesaplamasında en yaygın kullanılan yöntem olan Bazett formülü ile hesaplanan QTc değerleri esas alınmıştır (QTc= >QT/rr) (Bazett 1930). QT aralığı hesaplanırken Q dalgası başlangıcından T dalgası sonuna kadar olan mesafe ölçülmüştür. QT aralığının derivasyonlar arası değişkenlik göstermesi nedeni ile tüm derivasyonlardaki QT hesaplanmıştır (Funck ve Jaillon 1993).

## ***Psikiyatrik Ölçekler***

### **Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (PANSS)**

Şizofreni ve diğer psikotik spektrum bozukluğu tanılı hastalarda; pozitif ve negatif belirtiler, genel psikopatolojiyi değerlendirmek ve belirtilerin şiddetini belirlemek amacıyla geliştirilmiştir. Görüşmeci tarafından doldurulur. Otuz maddeden oluşan ve yedi puanlı şiddet skalası olan bir ölçektir. Yüksek puanlar semptom şiddetinin arttığını göstermektedir (Kay ve ark. 1987). Türkçe validasyon çalışmasında, iç tutarlılık analizinde Cronbach alfa değerleri genel psikopatoloji alt ölçeği için 0.71, pozitif belirtiler için 0.75, negatif belirtiler için 0.77 bulunmuştur (Kostakoğlu ve ark. 1999).

Antipsikotiklerin QTc üzerine etkilerini sınıflamak için geçmiş çalışmaların sonuçları incelenmiştir (Glassman ve Bigger 2001, Haddad ve Anderson 2002, Taylor 2003, Meyer ve ark. 2009). Bu değerlendirme sonrası, terapötik dozlarda kullanıldığında QTc üzerine etkisi gösterilmemiş olanlar etkisiz ilaç olarak gruplandırılmışlardır. Etkisi 10 milisaniye'den (ms) az olanlar "düşük etkili" (aripiprazol, olanzapin, klozapin, paliperidon, risperidon, sulpirid, flupentiksol), 10-20 ms arasında etki edenler orta etkili ilaçlar (amisulpirid, klorpromazin, haloperidol, ketiyapin, ziprasidon) olarak sınıflandırılmışlardır. Etkisi 20 ms'den uzun olanlar yüksek etkili (pimozid) olarak sınıflandırılırken hakkında yeterli çalışma olmayan ve EKG değişikliği bildirilmemiş antipsikotikler (zuklopentiksol) etkisi bilinmeyen olarak sınıflandırılmıştır. Hasta sadece bir ilaç kullanıyorsa monoterapi grubunda sınıflandırılmış, aksi halde çoklu antipsikotik ilaç grubunda listelenmiştir.

### ***İstatistiksel Analiz***

Verilerin analizinde tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenlerde dağılımına göre ortalama  $\pm$  standart sapma veya medyan-çeyreklikler arası genişlik olarak verilmiştir. Kategorik değişkenler yüzde ve sayı olarak gösterilmiştir. Katılımcılar monoterapi kullananlar ve çoklu antipsikotik ilaç kullananlar olarak ikiye ayrılmıştır. Parametrelerin normallik dağılımı Shapiro Wilks test ile değerlendirilmiştir. Verilerin dağılımı normal olduğunda grupları karşılaştırmada t test uygulanmıştır. Dağılım normal olmadığında Man Whitney U test kullanılarak bağımsız grupların karşılaştırması yapılmıştır. Kategorik değişkenler ki kare test ile analiz edilmiştir. Hastaların kategorik olmayan sosyodemografik verileri ve ölçek skorlarının normal dağılım gösterdiğinde Pearson Korelasyon Katsayısı, normal dağılım göstermediğinde ise Spearman Rho Korelasyon Katsayısı kullanılmıştır. Ek olarak anlamlılık düzeyi ve lojistik regresyon analizi sonuçları yaklaşık rölatif risk (odds ratio (OR) ) ve %95 güven aralığı, Wald, beta değerlerine bağlı olarak sunuldu. Basit lineer regresyon analizinde QTc aralığı üzerine etkisinde anlamlı fark saptanan monoterapi veya çoklu antipsikotik kullanımı, yaş, cinsiyet bağımsız değişkenler olarak lojistik regresyon yöntemi ile analiz edilmiştir. İstatistiksel anlamlılığının incelenmesinde kritik değer  $p=0.05$  kullanılmıştır.

### ***Bulgular***

Hastaların QTc aralığı ile medeni durum, yaşadıkları yer, ailede psikiyatrik hastalık öyküsü, meslek, özkıyım girişimi, sigara, alkol, madde kullanımı durumlarına göre oran/ortanca/ortalamalar arasındaki farklılıkların istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edildi. QTc aralığı ile cinsiyet ilişkisi analiz edildiğinde kadınlarda QTc aralığının

istatistiksel olarak anlamlı derecede uzun olduğu tespit edildi. Tablo 1’de hastaların mcs cinsinden QTc aralığı ile bazı sosyodemografik ve klinik verileri karşılaştırılmıştır.

**Tablo 1. QTc aralığı ile sosyodemografik ve klinik verilerin karşılaştırılması**

	Ortalama QTc aralığı ± standart sapma (N)	p
Cinsiyet		
Kadın	398.5 ± 25 (81)	<0.001
Erkek	378.7 ± 35 (94)	
Medeni Durum		
Bekâr	387.8 ± 31 (127)	0.942
Evli	387.4 ± 38 (48)	
Meslek		
Çalışmıyor	389.3 ± 34 (136)	0.272
Çalışıyor	382.7 ± 24 (39)	
Yaşadığı Yer		
İl Merkezi	386.1 ± 33 (134)	0.194
İl Merkezinden Küçük	393.7 ± 30 (41)	
Ailede Psikiyatrik Hastalık		
Yok	388.3 ± 31 (72)	0.885
Var	387.6 ± 33 (103)	
Özkiyim Girişimi		
Yok	386.9 ± 31 (156)	0.276
Var	395.6 ± 40 (19)	
Sigara kullanım öyküsü		
Yok	389 ± 33 (117)	0.513
Var	385.5 ± 31 (58)	
Alkol kullanım öyküsü		
Yok	388.1 ± 28 (168)	0.588
Var	381.2 ± 90 (7)	
Madde kullanım öyküsü		
Yok	389.7 ± 31 (163)	0.067
Var	362.9 ± 45 (12)	

**Tablo 2. İlaçların QTc üzerine etki gücü ile QTc aralığı, R-R mesafesi, PR aralığı ilişkisi**

süre (ms)+ss	Grup 1 Antipsikotik yok (N=31)	Grup2 Düşük etkili (N=115)	Grup 3 Orta ve ciddi etkili (N=29)	F	p	Gruplar arası karşılaştırma
QTc	373.7 ± 37.1	387.6 ± 28.8	404.2 ± 36.8	6.8	<0.001	3>2* 3>1*
RR	809 ± 128.1	781 ± 117.5	774 ± 116.3	0.819	0.88	
PR	158.7 ± 31.6	146.7 ± 15.0	158.9 ± 19.3	7,6	0.72	

Bu çalışmada antipsikotik ilacın etki gücü ile QTc aralığı, R-R mesafesi ve PR aralığı karşılaştırılmıştır (Tablo 2). Orta ve ciddi etkili antipsikotik kullananların QTc aralığı düşük etkili antipsikotik ilaç kullananlara anlamlı ölçüde yüksek saptanmıştır. Düşük etkili antipsikotik kullananlar ile antipsikotik kullanmayanlar arasında QTc aralıkları değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Antipsikotiklerin EKG üzerinde RR mesafesi ve PR aralığına etkisi arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

Tablo 3’te QTc aralığı, R-R mesafesi ve PR aralığı ile kullanılan antipsikotik sayısı karşılaştırılmıştır. İki ya da daha fazla antipsikotik kullananların QTc aralığı ile monoterapi kullananlar ve antipsikotik kullanmayanların QTc aralıkları arasındaki fark ista-

tistiksel olarak anlamlıdır. Monoterapi kullananlar ile antipsikotik kullanmayan olgular arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. R-R mesafesi ve PR aralığı ile kullanılan antipsikotik sayısı karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Tablo 4'te QTc aralığı, PR aralığı, R-R mesafesi ile yaş, hastalık yılı, eğitim yılı, yatış sayısı, PANSS toplam değerleri ve alt ölçekleri karşılaştırılmış ve QTc aralığı ile yaş, PANSS Negatif, PANSS Genel Psikopatoloji alt ölçekleri, PANSS toplam puanı arasında pozitif korelasyon saptanmıştır.

**Tablo 3. QTc aralığı, R-R mesafesi, PR aralığı ile kullanılan antipsikotik sayısının karşılaştırılması**

süre (ms)+ss	Antipsikotik kullanımı yok (N=31)	Monoterapi (N=74)	Çoklu antipsikotik kullanımı (N=70)	F	p	Gruplar arası karşılaştırma
QTc	373.7 ± 37.1	379.5 ± 23.1	403 ± 34	14.6	<0.01	3>2 3>1*
RR	809 ± 128.1	782.5 ± 122.5	776.5 ± 111.3	0.824	0.90	
PR	158.7 ± 31.6	146.2 ± 14.2	152.2 ± 18.5	4.6	0.63	

İstatistiksel olarak anlamlı değerler koyu yazılmış \* ile belirtilmiştir. (p<0.05); Ss: Standart sapma

**Tablo 4. QTc aralığı, R-R mesafesi ve PR aralığı ile bazı klinik ve sosyodemografik verilerin korelasyonu**

	Yaş	Hastalık yılı	Eğitim yılı	Yatış sayısı	PANSS Neg	PANSS Poz	PANSS Genel	PANSS toplam
QTc aralığı	.231*	.061	-.020	-.061	.192*	.110	.162*	.208*
RR mesafesi	-.110	.145	-.099	.015	-.077	-.003	-.128	-.101
PR aralığı	.092	.107	-.055	.169	-.050	.078	-.114	-.061

Neg: Negatif, Poz: Pozitif, Genel: Genel Psikopatoloji; İstatistiksel olarak anlamlı değerler \* ile belirtilmiş ve koyu olarak yazılmıştır. (p<0,05)

QTc aralığı ile yaş, cinsiyet, antipsikotik sayısı, PANSS total ölçek skorlarının ilişkisi lineer regresyon yöntemi ile analiz edilmiştir (Tablo 5). Her bir değer için QTc aralığı üzerine etkisi istatistiksel olarak anlamlıdır. Çalışmamıza dahil edilen 175 hastanın 21'inde (%12) hipertansiyon, 27'sinde (%15.4) açlık kan glukozu yüksekliği, 61'inde (%34.8) trigliserit yüksekliği, 103'ünde (%58.8) HDL düşüklüğü, 61'inde (%34.8) artmış vücut kitle indeksi saptanmıştır. Çalışmadaki 175 hastanın 58 (%32.6)'i sigara kullanmaktadır.

**Tablo 5. QTc aralığı ile yaş, cinsiyet, antipsikotik sayısı, PANSS total skoru ilişkisinin lineer regresyon analizi**

Model	Standardize olmayan katsayı		Standardize katsayı	t	p
	B	Ss	Beta		
Sabit	356.129	10.981		32.431	<0.001
Yaş	.858	.166	.326	5.157	<0.001
Cinsiyet	-18.922	4.176	-.288	-4.532	<0.001
Antipsikotik sayısı	13.495	2.896	.299	4.659	<0.001
PANSS Total	.170	.059	.187	2.871	<0.05

## Tartışma

Çalışmamızda elde edilen en önemli sonuç çoklu antipsikotik kullanımının QTc aralığını anlamlı düzeyde uzattığının gösterilmesidir. Bu sonuçlar kardiyak açıdan risk altındaki psikotik hastalarda çoklu antipsikotik kullanımından kaçınılması gerektiğini göstermektedir.

Şizofreni bütün hastalıklar içinde işlevsellik kaybına en çok neden olanlardan biridir. Kültürler arası veya ülkeler arası bulgular benzerlik göstermektedir. Mental prob-

lemlere ek olarak metabolik hastalıklar, kardiyak problemler ve pulmoner problemler hastaların günlük işleyişlerini belirgin olarak bozmaktadır. Şizofreni aynı zamanda artan tedavi olanaklarına rağmen beklenen yaşam süresini kısaltan kronik bir hastalıktır (Harvey ve ark. 2012). Şizofreni tanılı hastalarda beklenen yaşam ömrü toplumdan %20 daha kısadır. Kardiyovasküler problemler, şizofreni hastalarında en sık görülen ölüm nedenlerinden biridir. Hastaların genel popülasyona oranla bu sorunlardan 2 kat fazla etkilendiği düşünülmektedir. (Hennekens ve ark. 2005). Kardiyovasküler hastalıklar açısından risk faktörü olan sigara kullanımı, lipid profilinde bozulma, hipertansiyon, obezite, diyabet şizofreni tanılı hastalarda toplumdan daha yüksektir (Doll ve Peto 1981). Çalışmamızda geçmiş çalışmalarla uyumlu olarak olguların %11,8'inde hipertansiyon, %34,3'ünde trigliserit yüksekliği, %57,9'unda HDL düşüklüğü, %15,2'sinde açlık kan glukozu yüksekliği, %34,3'ünde artmış bel çevresi saptanmıştır.

Şizofreni tedavisinde ilk kullanılan tipik antipsikotikler pozitif semptomların gerilemesinde etkili olup ekstrapiramidal sendrom ve tardif diskinezi gibi ciddi yan etkilere neden olmaktadır. Atipik antipsikotiklerin ekstrapiramidal yan etkileri daha azdır, negatif semptomlar üzerine tipiklerden daha etkilidirler. Klozapin, olanzapin, ketiapin, risperidon, ziprasidon, aripiprazolü içeren atipik antipsikotik ilaçların büyük çoğunluğu kardiyovasküler sistem üzerinde risk oluşturan kilo alımı ve metabolik anormalliklere neden olmaktadır (Hennekens ve ark. 2005).

Antipsikotiklerin neden olduğu QTc uzaması uzun yıllardır araştırmacıların ilgi odağı olmuştur. Antipsikotiklerin birlikte kullanımının QTc üzerine sinerjistik ve aditif etkileri literatürde bildirilmiştir. QT aralığı başlangıcı ventriküler depolarizasyon evresinde hızlı sodyum kanalları ile başlar. Repolarizasyon aşamasında başlıca potasyum olmak üzere sodyum ve kalsiyum iyonları rol oynar (DeBuske 1999). Antipsikotik ilaçlar hERG (KCNH2 olarak da bilinir) İk potasyum kanallarını bloke ederek QT aralığının uzamasına neden olur. QTc aralığının uzaması Torsades de pointes adıyla bilinen ölümcül polimorfik ventriküler taşikardi riskini artırır. Uzamış QTc kardiyovasküler sorunlar, koroner arter hastalıkları, ani kardiyak ölüm riskinin artması ile ilişkilidir (Takeuchi ve ark. 2015).

Geçmiş çalışmalarda klozapine aripiprazol veya risperidon eklenmesinin QTc aralığını belirgin ölçüde uzatmadığı ancak sertindol veya ziprasidon eklenmesinin QTc aralığını uzattığı bildirilmiştir. Çoklu antipsikotik kullanımının QTc aralığını uzattığını bildiren yayınlar da mevcuttur (Takeuchi ve ark. 2015).

Çalışmamızda antipsikotik ilaçlar QTc aralığı üzerine düşük etkili, orta etkili, yüksek etkili ve etkisi bilinmeyen olarak gruplandırılmıştır. QTc aralıkları karşılaştırıldığında QTc aralığı üzerine orta ve ciddi etkisi olan antipsikotik ilaç alanlar düşük etkili veya etkisi bilinmeyen antipsikotik ilaçlar ile tedavi olan gruba göre daha uzun QTc aralığına sahip bulunmuştur. Gruplar arasındaki fark literatürle uyumlu ve anlamlıdır. QTc aralığı üzerine etkisi düşük veya etkisi bilinmeyen antipsikotik alanların QTc aralığı antipsikotik almayanlardan uzun saptansa da aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Şizofreni tedaviye rağmen tekrarlayan ataklarla giden ve reziduel semptomları olan bir hastalıktır. Üstünlüğü kanıtlanmış olmamasına rağmen klinisyenler tarafından %12.9-35 oranında kombine antipsikotik kullanımının tercih edilir (Van Noord ve ark. 2011). Çalışmamıza dahil edilen hastaların %40'ı kombine antipsikotik tedavi kullanmaktadır.

Stölbeller ve arkadaşları (2005) kardiyovasküler hastalığı olmayan yetişkenlerle yapılan çalışmaları derlemiş ve QTc aralığının ilaç kullanımından bağımsız olarak psiko- zun alevlenmesi ile uzayabileceğini göstermişlerdir. Remisyonda ve aktif hastalık dö- nemindeki psikotik hastaların karşılaştırıldığı bir çalışmada, remisyondaki hastaların QTc aralığı 403 ms iken akut psikotik hecme yaşayan hastaların QTc aralığı 453 olarak hesaplanmıştır. Yapılan birçok çalışmada QTc aralığındaki uzamanın ilaç doz artışı ile korele olduğu gösterilmiştir. Ani kardiyak ölüm vakaları incelenmiş olup erkek cinsiyet ve 65 yaştan büyük olmanın riski artırdığı saptanmıştır. Sülpirid ile QTc aralığının uzadığı gösterilmesine rağmen amisulpirid ve züklopentiksol kullanımı ile QTc uzama- sının ilişkilendirilmemiştir (Stollberger ve ark. 2005). Harrigan ve arkadaşları (2004) ortalama QTc aralığının olanzapin ile 1.7 ms, risperidon ile 3.6-3.8 ms, haloperidol ile 7 ms, ketiyapin ile 6 ms, ziprasidon ile 17 ms uzadığını saptamıştır. Di Sciascio ve arkadaşları (2011) antipsikotik tedaviye ikinci bir antipsikotik eklendikten sonra QTc aralığının anlamlı ölçüde yükseldiğini, antipsikotikler arasında değişim yapılarak mono- terapi kullanan olgularda anlamlı farklılık olmadığı göstermiştir.

Çalışmamızda iki veya daha fazla ilaç ile tedavi uygulanan grubun ortalama QTc aralığı monoterapi tedavi alanların ve antipsikotik tedavi almayanların ortalama QTc aralığından anlamlı olarak uzun olduğu gösterilmiştir. Monoterapi alan olguların orta- lama QTc aralığı antipsikotik tedavi kullanmayanların ortalama QTc aralığından 5.8 ms uzun saptanmış olsa da aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. QTc aralık- larının ortalaması arasındaki fark herhangi iki antipsikotik ile beklenen QTc uzama- sının toplamından yüksek olup sinerjistik şekilde etki ettiklerini düşündürmektedir.

Antikolinergik, alfa 1 antagonistik etkileri ile antipsikotikler taşikardi (EKG'de R-R dalgaları arası mesafenin kısalması), ani ölüm, ortostatik hipotansiyona neden olabile- mektedir. (Michelsen ve Meyer 2007). Antipsikotik kullanımı olan hastaların %2.7'sinde PR aralığında uzama olduğu saptanmıştır (Kinagi ve ark. 2014). Çalışma- mızda antipsikotik sayısı ile EKG'deki RR mesafesi ve PR aralığı karşılaştırılmıştır. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Bu sonucun nedeninin taşikardik olan hastaların ek ilaç kullanması ve bu nedenle çalışmaya dahil edilmemele- rinin sonucu olabileceği kanısına varılmıştır.

Kabul edilen QTc üst sınırları erkek ve kadınlarda farklıdır. Bu değer erkekler için 440 ms, kadınlar için 470 ms'dir (Taylor 2003). QTc aralığının 500 ms'den uzun olması aritmi için açık bir risk faktörüdür (Botstein 1993). Puberte sonrasında kadınlar, erkek- lere göre daha uzun QTc aralıklarına sahiptir. Puberte sonrası gençlik yılları boyunca QTc intervallerinde her iki cinsiyet için artış olmaktadır. Bu artış 60 yaşına kadar sürer ve sonrasında QTc intervali kısalmaktadır (Vink ve ark. 2017). Çalışmamızda literatüre uygun şekilde kadınlarda ortalama QTc aralığı 398.5 ms, erkeklerde 378.7 ms olarak saptanmıştır. QTc aralığı ile yaş ilişkisi arasında istatistiksel olarak anlamlı ve pozitif bir ilişki gözlenmiştir. R-R mesafesi ve PR aralığı ile sosyodemografik veriler ve ölçek skorları arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır. Bu durumun taşikardisi olan has- taların anti aritmik tedavi kullanmasına nedeniyle çalışmaya dahil edilmemesine bağlı olabileceği düşünülmüştür.

Akbarzadeh ve arkadaşları (2013) sigara kullanan ve kullanmayan olguları QT aralı- ğı ile ilişkili olan nabız, QTc aralığı dispersiyonu ve QT dispersiyonu açısından değer- lendirmiştir. Literatürde tersi yönde çalışmalar bulunmakla birlikte sigara kullanıcısı olmak ile parametreler arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Her iki grupta tek bir



sigara kullanımından 10 dakika sonra parametrelerin kullanım öncesine göre anlamlı olarak değiştiği saptanmıştır. Çalışmamızda incelenen hastaların %32,6'sı sigara kullanmakta olup, bu durum kardiyovasküler hastalıklar açısından önemli bir risk faktörü olmakla birlikte QTc üzerine anlamlı etkisi saptanmamıştır. Literatürde çelişen sonuçlar elde edilmiş olması sigara kullanımının QTc üzerine net etkisini yorumlamakta belirsizliğe yol açmaktadır. Konu hakkında geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Çalışmamızda cinsiyet, yaş, eğitim düzeyi, meslek sahibi olma, yaşanan yer gibi sosyodemografik verilerin ve hastaneye yatış sayısının QTc süreleri üzerine anlamlı etkisi saptanmamıştır. Bu sonuçlar şizofrenide en sık ölüm nedenlerinden olan kardiyovasküler hastalıklar ve aritmi üzerine antipsikotiklerin QTc üzerine etkileri ve kombine antipsikotik kullanımın önemli payı olduğunu düşündürmektedir. Çalışmamızda kombine antipsikotik kullanımı ile gözlenen QTc aralığındaki uzama, monoterapideki her bir ilacın beklenen ortalama QTc aralığı uzamasının toplamından büyük saptanmıştır. Bu veri kombine antipsikotik kullanımının QTc üzerine aditif etkiden ziyade sinerjistik etkisinin olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları mevcuttur. Retrospektif desenli bir çalışma olması, hastaların tümünün üçüncü basamak bir sağlık kuruluşunda yatarak tedavi gören hastalardan seçilmesi bulguların genellenmesini kısıtlamaktadır. Ayrıca antipsikotik ilaçların kan düzeylerinin takip edilememesi, hastaneye yatış öncesinde çekilmiş olan EKG'lerinin dosyada bulunmaması, aynı gruptan olmasına rağmen QT üzerine farklı etkileri olan antipsikotik ilaçların etki mekanizmalarının net olarak aydınlatılamamış olması elde ettiğimiz sonuçların genellenmesini kısıtlayan diğer faktörler arasında sayılabilir. EKG ölçümü içeren çalışmalardaki sorunlardan biri olan kişiler arası farklılıkları gidermek için tüm ölçümler tek hekim tarafından yapılmıştır. Hastaların bütün ilaçları hemşireler tarafından verilmiş olup ek ilaç kullanılmadığından emin olunmuştur. Gelecek çalışmalarda QTc ölçümlerine dispersiyon eklenmesi, kalp hızı değişkenliği gibi otonomik sinir sistemi etkilerinin gözlenmesi ve antipsikotik kullanımının kardiyovasküler sistem üzerine etkilerinin araştırılması literatüre destek sağlayacaktır.

## Kaynaklar

- Akbarzadeh MA, Yazdani S, Ghaidari ME, Asadpour PM, Bahrololoumi BN, Golabchi A (2014) Acute effects of smoking on QT dispersion in healthy males. *ARYA Atheroscler*, 10:89-93.
- American Psychiatric Association (2013) *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, Fifth edition. Arlington, VA, American Psychiatric Association.
- Akdemir A, Örsel S, Karaođlan A (2006) Antipsikotiklere bağlı metabolik yan etkiler. *Klinik Psikiyatri Dergisi*, 9:5-16.
- Balciođlu İ (1999) Antipsikotiklerin yan etkileri. In *Depresyon, Somatizasyon ve Psikiyatrik Aciller Sempozyumu Kitabı* (Ed E Eker):157-168. İstanbul, Cerrahpaşaa Tıp Fakóltesi Yayınları.
- Bazett HC (1930) An analysis of time relations of electrocardiograms. *Heart*, 7:353-367.
- Botstein P (1993) Is QT interval prolongation harmful? A regulatory perspective. *Am J Cardiol*, 72:50-52.
- Clark RE, Bartels SJ, Mellman TA, Peacock WJ (2002) Recent trends in antipsychotic combination therapy of schizophrenia and schizoaffective disorder: Implications for state mental health policy. *Schizophr Bull*, 28:76-84.
- Chong SA, Mahendran R (2001) Cardiac effects of psychotropic drugs. *Ann Acad Med*, 30:625-631.
- Czekalla J, Beasley CM, Dellva MA, Berg PH, Grundy S (2001) Analysis of the QTc interval during olanzapine treatment of patients with schizophrenia and related psychosis. *J Clin Psychiatry*, 62:191-198.
- Di Sciascio G, Calo S, Amodio G, D'onofrio S, Pollice R (2011) The use of first generation versus second generation antipsychotics as

- add-on or as switch treatment and its effect on QTc interval: The Italian experience in a real-world setting. *Int J Immunopathol Pharmacol*, 24:225–230.
- Doll R, Peto R (1981) The causes of cancer: Quantitative estimates of avoidable risks of cancer in the United States today. *J Natl Cancer Inst*, 66:1191-1308.
- DuBuske LM (1999) Second-generation antihistamines: The risk of ventricular arrhythmias. *Clin Ther*, 21:281–295.
- Funck-Brentano C, Jaillon P (1993) Rate-corrected QT interval: Techniques and limitations. *Am J Cardiol*, 72(6):17B-22B.
- Glassman AH, Bigger JT Jr. (2001) Antipsychotic drugs: prolonged QTc interval, torsade de pointes, and sudden death. *Am J Psychiatry*, 158:1774–1782.
- Haddad PM, Anderson IM (2002) Antipsychotic - related QTc prolongation, torsade de pointes and sudden death. *Drugs*, 62:1649–1671.
- Harrigan E, Miceli J, Anziano R, Watsky E, Reeves K, Cutler N et al. (2004) A randomized evaluation of the effects of six antipsychotic agents on QTc, in the absence and presence of metabolic inhibition. *Int Clin Psychopharmacol*, 24(1):62-69.
- Harvey PD, Strassing M (2012) Predicting the severity of everyday functional disability in people with schizophrenia: Cognitive deficits, functional capacity, symptoms, and health status. *World Psychiatry*, 11(2):73-79.
- Hennekens CH, Hennekens AR, Hollar D, Casey DE (2005) Schizophrenia and increased risks of cardiovascular disease. *Am Heart J*, 150:1115-1121.
- İlhan A, Özcan ME, Tuncer C, Kali S, Boztepe V, Pekdemir H (1999) Antipsikotik kullanımının ventriküler repolarizasyon parametreleri üzerine etkileri. *Klinik Psikofarmakol Bulteni*, 9:112-117.
- Kay SR, Fiszbein A, Opler LA (1987) The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull*, 13:261-276.
- Kinagi S, Nagangouda N, Mahesh M (2014) ECG changes in patients on antipsychotics medication. *J Evol Med Dent Sci*, 3(62):13655-13661.
- Kostakoğlu E, Batur S, Tiryaki A, Gögüs A (1999) Pozitif ve negatif sendrom ölçeğinin (PANSS) Türkçe uyarılmasının geçerlik ve güvenilirliği. *Türk Psikoloji Dergisi*, 14:23-32.
- Kumsar N, Dilbaz N (2012) Practices of antipsychotic polypharmacy in schizophrenia: a review. *Journal of Neurobehavioral Science*, 1:28-37.
- Michelsen JW, Meyer JM (2007) Cardiovascular effects of antipsychotics. *Expert Rev Neurother*, 7:829-839.
- Moss AJ (1993) Measurement of the QT interval and the risk associated with QTc interval prolongation: A review. *Am J Cardiol*, 72:23-25.
- Moss AJ (1996) Correct the QT interval correctly: QTc should be expressed in the same unit as the QT interval. *Pacing Clin Electrophysiol*, 19:881–882.
- Meyer JM, Loeber AD, Schweizer E (2009) Lurasidone: A new drug in development for schizophrenia. *Expert Opin Investig Drugs*, 18:1715–1726.
- Özalmete ÖA, Özalmete OE, Ceylan ME, Sevim ME (2009) Şizofreni tedavisinde çoklu ilaç kullanımının nedenleri. *Klinik Psikofarmakol Bulteni*, 19:68-74.
- Passman R, Kadish A (2001) Polymorphic ventricular tachycardia, long QT syndrome, and torsades de pointes. *Med Clin North Am*, 85:321-341.
- Stollberger C, Hubera JO, Finsterer J (2005) Antipsychotic drugs and QT prolongation. *Int Clin Psychopharmacol*, 20:243-251.
- Takeuchi H, Suzuki T, Remington G, Uchida H (2015) Antipsychotic polypharmacy and corrected QT interval: A systematic review. *Can J Psychiatry*, 60:215-222.
- Taylor DM (2003) Antipsychotics and QT prolongation. *Acta Psychiatr Scand*, 107:85–95.
- Van Noord C, Sturkenboom MC, Straus SM, Wittteman JC, Stricker BH (2011) Noncardiovascular drugs that inhibit hERG-encoded potassium channels and risk of sudden cardiac death. *Heart*, 97:215–220.
- Vink SA, Sally ABC, Arthur AMW AB, Nico AB (2017) Effect of age and gender on the QTc-interval in healthy individuals and patients with Long-QT syndrome age and gender on QTc interval. *Trends Cardiovasc Med*, 28:64-75.

---

**Yazarların Katkıları:** Tüm yazarlar, her bir yazarın çalışmaya önemli bir bilimsel katkı sağladığını ve makalenin hazırlanmasında veya gözden geçirilmesinde yardımcı olduğunu kabul etmişlerdir.

**Etik Onay:** Çalışma Yerel Etik Kurul tarafından onaylanmıştır. Tüm katılımcılardan yazılı aydınlatılmış onam alınmıştır.

**Danışman Değerlendirmesi:** Dış bağımsız

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması bildirmemiştir.

**Finansal Destek:** Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

---

**Authors Contributions:** All authors attest that each author has made an important scientific contribution to the study and has assisted with the drafting or revising of the manuscript.

**Ethical Approval:** The study was approved by the Local Ethics Committee. Written informed consent was obtained from all participants.

**Peer-review:** Externally peer-reviewed.

**Conflict of Interest:** No conflict of interest was declared by the authors.

**Financial Disclosure:** The authors declared that this study has received no financial support.

---