

# Madde Kullanım Bozukluklarında Ketiypinin Yeri, Kötüye Kullanım ve Bağımlılık Olasılığı: Bir Gözden Geçirme

Dr. Serap ERDOĞAN<sup>1</sup>

## Özet / Abstract

Ketiypin FDA (Food and Drug Administration) tarafından şizofreni, akut mani ve bipolar depresyon tedavilerinde kullanılması onaylanmış bir atipik antipsikotiktir. Farmakolojik olarak serotonin 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>2A</sub>, dopamin D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>, histamin H<sub>1</sub> ve adrenerjik α<sub>1</sub>, α<sub>2</sub> reseptörleri üzerinde antagonistik etkilere sahiptir. Literatürde şizofreni ve bipolar bozukluğun yanı sıra anksiyete bozuklukları ve madde kullanım bozukluklarının tedavisinde kullanılmasıyla ilgili çalışmalar mevcuttur. Psikotik bozukluk ya da bipolar bozuklukla birlikte madde kullanım bozukluğu bulunan hastaların tedavisinde her ne kadar ketiypin esas olarak alta yatan psikotik belirtilerin tedavisi için kullanılsa da, bu tedaviyi alan hastalar madde kullanımlarında önemli oranlarda azalma olduğunu bildirmişlerdir. Bununla birlikte özellikle cezaevindeki tutuklularda ve madde kullanım bozukluğu olan hastalarda ketiypin kötüye kullanımı ve bağımlılığına dair vaka bildirimlerine de rastlanmaktadır. Her ne kadar ketiypin oral yoldan kullanılması gereken bir ilaçsa da bu hasta grubunda burundan çekme ve damardan enjeksiyon yoluyla da kullanılmaktadır. Ayrıca bazı vakalarda sedasyon etkisinin artırılması için ketiypin kokain, marihuana gibi bağımlılık yapıcı başka maddelerle birlikte de alınmaktadır. Ketiypin kötüye kullanımının ilacın anksiyolitik ve sedatif etkilerinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Literatürde ketiypin bağımlılığına yönelik kontrollü bir çalışma bulunmamaktadır ve ketiypinin bağımlılığa yol açıp açmadığı henüz tam olarak bilinmemektedir. Bu gözden geçirme yazısında literatürde bulunan ketiypin kötüye kullanımı ile ilgili vakaların bir arada sunulması ve bu kötüye kullanım ya da bağımlılığın altında yatan olası mekanizmaların tartışılması amaçlanmıştır.

**Anahtar Sözcükler:** Ketiypin, kötüye kullanım, bağımlılık, madde kullanım bozukluğu

### **SUMMARY: Quetiapine in Substance Use Disorders, Abuse and Dependence Possibility: A Review**

Quetiapine is an atypical antipsychotic approved by the FDA (Food and Drug Administration) for use in the treatment of schizophrenia, acute mania, and bipolar depression. Pharmacologically, it has antagonistic effects on serotonin 5-HT<sub>1A</sub> and 5-HT<sub>2A</sub>, dopamine D<sub>1</sub> and D<sub>2</sub>, histamine H<sub>1</sub>, and adrenergic α<sub>1</sub> and α<sub>2</sub> receptors. In addition to reports of its use in schizophrenia and bipolar disorder, many studies have examined the use of quetiapine in the treatment of anxiety disorders and substance use disorders. In the treatment of patients with psychotic or bipolar disorder with a comorbid substance abuse disorder even though quetiapine was prescribed primarily for the treatment of the underlying psychotic symptoms, patients taking this medication reported a significant reduction in substance use. Yet, there are also case reports of quetiapine abuse and dependence; in particular among prisoners and patients diagnosed with substance abuse. Though quetiapine should be used peroral, it is also used intranasally and intravenously in these patient groups. Moreover, in some cases quetiapine is combined with other substances, such as cocaine or marijuana, to increase sedation. This abuse of quetiapine is thought to occur due to the anxiolytic and sedative effects of the drug. There are no controlled studies on quetiapine dependence in the literature and it remains unknown whether or not quetiapine causes dependence. This review aimed to present all published case reports on quetiapine abuse and to discuss the possible mechanisms that underlie its abuse and dependence.

**Key Words:** Quetiapine, abuse, dependence, substance use disorders

Geliş Tarihi: 05.04.2009 - Kabul Tarihi: 31.08.2009

<sup>1</sup>Yrd. Doç., Psikiyatri AD., Gaziosmanpaşa Ü Tıp Fak., Tokat.  
Dr. Serap Erdoğan, e-posta: erd.serap@gmail.com

doi : 10.5080 / u6028

## GİRİŞ

Keti yapın FDA (Food and Drug Administration) tarafından şizofreni, akut mani ve bipolar depresyon tedavilerinde kullanılması onaylanmış, atipik antipsikotik grubunda yer alan bir ilaçtır. Farmakolojik özellikleri açısından klozapine benzerlik taşıyan keti yapın dibenzotiazepin türevi bir madde olup, serotonin 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>2A</sub>, dopamin D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>, histamin H<sub>1</sub> ve adrenerjik  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$  reseptörleri üzerinde antagonistik etkilere sahiptir (Goldstein 1999, Riedel ve ark. 2007, Reeves ve Brister 2007). Klozapine benzemekle birlikte agranülozitoya yol açmaması önemli bir avantajdır. 5-HT<sub>2A</sub> reseptörlerine olan afinitesi D<sub>2</sub> reseptörlerine olan afinitesinden çok daha güçlüdür, ekstrapiramidal yan etkilere bu nedenle daha az yol açtığı düşünülmektedir (Green 1999). Ayrıca keti yapın kullanımında bir diğer nöroleptik yan etkisi olan hiperprolaktinemiye de daha az rastlanmaktadır. Diğer atipik antipsikotiklerden farklı olarak postsinaptik D<sub>2</sub> reseptörlerine geçici bir şekilde bağlanması ve kısa sürede ayrılmasının da güvenilir yan etki profilinde rol oynadığı düşünülmektedir (Kapur ve ark. 2000). Kullanılması önerilen doz aralığının (50-750 mg/gün) alt ucunda kolinerjik, muskarinik reseptörlere ya da benzodiyazepin reseptörlerine karşı fark edilebilir bir afinitesinin olmadığı düşünülmektedir. Bununla birlikte günlük 500 mg'ın üzerindeki dozlarda kullanıldığında idrar yapmada güçlük, konstipasyon ve ağız kuruluğu gibi antikolinerjik etkileri daha yaygın görülmektedir (Morin 2007).

Literatürde keti yapının şizofreni ve bipolar affektif bozukluk dışında, endikasyon dışı (off-label) kullanımına ilişkin birçok çalışma mevcuttur. Rowe (2007)'un çalışmasında keti yapının özellikle seçici serotonin geri alım inhibitörlerinin ve bilişsel davranışçı terapinin yetersiz kaldığı dirençli vakalarda, tedaviye düşük dozda eklemek yoluyla kullanıldığı belirtilmektedir. Bu şekilde obsesif kompulsif bozukluk, travma sonrası stres bozukluğu, madde kullanım bozuklukları, kişilik bozuklukları, anksiyete ve depresyon tedavisinde hastalara keti yapın önerildiği belirtilmektedir. Benzer şekilde Philip ve arkadaşları (2008) tarafından yapılan bir çalışmada iki yıllık reçeteler incelenmiş ve keti yapının endikasyon dışı olarak en çok depresyon, ardından madde kullanım bozuklukları ile ilişkili bipolar ve psikotik bozuklukların tedavisinde kullanıldığı belirtilmiştir. Bununla birlikte literatürde keti yapın kötüye kullanımına ilişkin giderek artan vaka bildirimlerine de rastlanmaktadır (Pierre ve ark. 2004, Hussain 2005, Morin 2007). Bu vakaların genellikle cezaevinde kalan mahkumlardan ve çoklu madde bağımlılığı öyküsü bulunan hastalar arasında çıkıyor olması

dikkat çekicidir. Özellikle bu hasta gruplarıyla ilgilenen hekimlerin tedavinin düzenlenişi ve izlem aşamalarında, keti yapının gerek tek başına gerekse bağımlılık yapan ya da yapmayan başka maddelerle birlikte kullanımı durumlarına dikkat etmesi gerektiği görülmektedir.

Osmaniye Devlet Hastanesi Psikiyatri Polikliniği'ne ildeki kapalı cezaevinden muayeneye getirilen mahkumlardaki keti yapın kullanım tarzı, literatürde yer alan kötüye kullanım vakalarına benzer özellikler göstermektedir. Cezaevinde kalan 330 mahkumun 14'ünde reçeteli keti yapın kullanımı olduğu ve bu mahkumların çoklu madde bağımlılığı ve antisosyal kişilik bozukluğu tanlarına sahip oldukları görülmüştür. Bu tedavinin cezaevine girmeden önce ya da girdikten sonra çeşitli merkezlerde başladığı öğrenilmiş ve mahkumların keti yapın kullanımına devam etmek için ısrarcı davrandıkları gözlenmiştir. Öyle ki kendisine keti yapın reçete edilmediği sürece poliklinik görüşme odasını terk etmeyeceğini söyleyerek olay çıkaran mahkumlara rastlanmaktadır. Cezaevinde görevli olan hekimden özellikle de madde bağımlılığı öyküsü bulunan tutukluların sürekli olarak keti yapın talep ettikleri, psikiyatri hekimleri tarafından kendilerine önerilen sedatif özellikteki mirtazapin ya da trazodon türü ilaçları ya da keti yapın dışı antipsikotikleri kullanmak istemedikleri öğrenilmiştir. Yine cezaevi görevlileri ve cezaevi hekimi, mahkumların birbirlerinden keti yapın temin etmeye çalıştıkları yönünde gözlemlerini iletilmişlerdir. Ayrıca bazı tutuklular psikiyatrik görüşmelerde, kendilerine günlük dozlar halinde verilen keti yapınları biriktirdiklerini ve 600-800 mg'lık miktarları tek doz halinde aldıklarını, ancak o şekilde kendilerini "sakin" hissedebildiklerini belirtmektedir.

## Yöntem

Yukarıda bahsedilen gözlemler doğrultusunda hazırlanan bu yazıda, literatürdeki keti yapın olası kötüye kullanımı ve bağımlılığı ile ilgili vaka bildirimlerinin ve madde kullanım bozuklukları ile keti yapın arasındaki ilişkinin gözden geçirilmesi amaçlanmıştır. Bu amaca yönelik olarak yurtdışı ve yurtiçi psikiyatri yazını incelenmiştir. PubMed, EMBASE, ISI Web of Science gibi uluslararası ve ULAKBİM Türk Tıp Dizini, Türk Psikiyatri Dizini gibi ulusal veri tabanlarında, keti yapın üzerinde çalışılmaya başlanılan tarihleri kapsamak amacıyla 1990-2009 yılları arasında bulunan yurtdışı ve yurtiçi makaleler, özet kısmında belirtilen anahtar sözcüklerin farklı bileşimleri kullanılarak taranmıştır. Konuyla ilgili vaka bildirimleri başta olmak üzere, gözden geçirme, metaanaliz çalışmaları incelenerek gözden geçirme yazısı için uygun olanlar ele alınmıştır.

## **Madde Kullanım Bozukluklarının Tedavisinde Ketiyapinin Yeri**

Madde kullanım bozukluklarının tedavisinde ketiyapinin kullanımı, başlıca bu hastalığın şizofreni ve bipolar bozukluk tanılarında eşlik ettiği hasta popülasyonlarında çalışılmıştır (Brown ve ark. 2002, Sattar ve ark. 2004, Martinotti ve ark. 2008). Şizofreni hastalarında madde kullanım bozukluklarına, şizofreni hastalığı olmayan kontrollere göre 2-3 kat daha fazla rastlanmaktadır (Potvin ve ark. 2008). Bu yüksek birliktelik oranlarının iki hastalığın ortak biyolojik temellere sahip olmasından kaynaklanabileceği üzerinde durulmaktadır. Şizofreni hastalarında mevcut olan dopamin duyarlılığının bu hastaları maddenin ödüllendirici etkisine karşı daha hassas kıldığı öne sürülmektedir (Hanley ve Kenna 2008). Ayrıca endojen kannabinoid sistemin her iki hastalıkta da rol aldığı düşünülmektedir (Potvin ve ark. 2008). Benzer şekilde bipolar bozukluğu olan hastaların da yaklaşık yarısında madde kötüye kullanım öyküsü mevcuttur (Brown ve ark. 2002).

Psikotik belirtileri kontrol etmeye yönelik verilen antipsikotik tedavilerin ardından hastaların kullandıkları madde miktarının da azaldığı görülmüştür (Volkow ve ark. 2002). Bununla birlikte sadece madde kullanım bozukluğu olan kişilerde antipsikotik kullanımının, madde kullanımını azaltmasının yanı sıra arttırdığını söyleyen çalışmalara da rastlanmaktadır (McEvoy ve ark. 1995). Bu değişik sonuçların antipsikotik ilaçların etki mekanizmaları arasındaki farklılıklardan kaynaklandığı düşünülmektedir. Düşük potensli antipsikotiklerin alınan madde miktarını azaltırken, yüksek potensli antipsikotiklerin arttırdığı gözlenmektedir (Sattar ve ark. 2004). Green ve arkadaşları (1999) bu durumun antipsikotik ilaçların mezokortikolimbik nöronlardaki ödül yolağı üzerinde yaptıkları dopaminerjik antagonizma ile ilişkili olduğunu öne sürmektedir. Yüksek potensli antipsikotiklerin antagonistik etkileri daha fazla olmaktadır. Bu etkinin, ihtiyaç duyulan doyum hissini yaşanabilmesi için alınması gereken madde miktarının artmasına sebep olduğu düşünülmektedir (Martinotti ve ark. 2008).

Brown ve arkadaşları (2002) bipolar affektif bozukluğu ve kokain bağımlılığı ya da kötüye kullanımı olan hastalarda ketiyapinin etkinliğini araştırmışlar, ketiyapinin duygudurum belirtilerini yatıştırdığı ve kokain aşermesini azalttığını; madde için harcanan para miktarında, madde kullanılan günlerin sayısında ve maddeyi belirlemeye yönelik yapılan idrar testinin pozitif gelme sıklığında ise bir değişiklik olmadığını belirtmişlerdir. Bir başka çalışmada, alkol bağımlılığına ek olarak bipolar

I, bipolar II, şizoaffektif bozukluk ve borderline kişilik bozukluğu olan hastalara detoksifikasyon tedavisinin ardından 16 hafta boyunca günlük 300-800 mg arasında değişen dozlarda ketiyapinin verilmiştir. Çalışma sonucunda ketiyapinin alkol tüketimi ve aşermesi ile birlikte eşlik eden psikiyatrik belirtileri belirgin ölçüde azalttığı gösterilmiştir (Martinotti ve ark. 2008).

Literatürde, eşlik eden başka bir psikiyatrik hastalığı olmaksızın alkol ve madde kullanım bozukluğu bulunan hastalarda ketiyapinin kullanımına ilişkin çalışmalar da mevcuttur. Sattar ve arkadaşları (2004) yaptıkları bir çalışmada, alkol ve madde bağımlılığı (kokain ve metamfetamin) olan 9 hastaya anksiyete belirtileri ve uykusuzluk yakınmasına yönelik kullanmakta oldukları antidepresan ve anksiyolitik tedavilere ek olarak 50-300 mg/gün dozda ketiyapinin vermişlerdir. Hastalardan birinin anksiyetesinde artış nedeniyle tedaviyi tolere edemediği, diğer 8 hastada ise anksiyete belirtileri ve uykusuzluğun azaldığı bildirilmiştir. Psikotik bozukluğu bulunmayan kokain bağımlılarında ketiyapinin etkinliğini araştırmak için yapılan 6 haftalık bir çalışmada ise 22 hastaya 300-600 mg/gün dozlarında ketiyapinin verilmiştir. Hastalardan bir kısmının sedasyon nedeniyle çalışmayı sürdüremediği belirtilmiştir. Çalışmanın özellikle ilk haftasında aşermeye büyük oranda azalma izlendiği, hastaların da kullandıkları madde miktarında azalma olduğunu ifade ettikleri vurgulanmaktadır (Kennedy ve ark. 2008). Pinkofsky ve arkadaşlarının (2005) opioid bağımlılığı nedeniyle tedavi gören hastalarla yaptıkları bir çalışmada, hastalara günlük 4 saat arayla bir ya da iki tablet 25 mg'lık ketiyapinin almaları önerilmiştir. Sonuçta çalışmayı tamamlayan 107 hastadan 79'unun ketiyapinin opioid aşermelerini azalttığını, 52'sinin anksiyetelerini azalttığını, 24'ünün somatik ağrılarını azalttığını, 22'sinin uykusuzluğu azalttığını, 14'ünün ise iştahlarını arttırdığını söylediği bildirilmiştir. Yazarlar 4 hastanın faydalanmadıkları için, 7 hastanın ise yan etkileri tolere edemedikleri için ketiyapinin tedavisini yarıda bıraktığını söylemektedir.

Yukarıda özetlenen tüm bu çalışmaların sonunda ortak bir yorum olarak ketiyapinin madde kullanım bozukluklarının tedavisinde kullanılabileceği öne sürülmektedir. Bu kullanım önerisi tek başına ilacın kötüye kullanım ve bağımlılık olasılığını akla getirirken, literatürde de bu tür vaka bildirimlerinin giderek arttığı izlenmektedir.

## **Ketiyapinin Olası Kötüye Kullanımı ve Bağımlılığı ile İlgili Veriler**

Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El

Kitabı'nda (DSM IV) madde bağımlılığı genel olarak kullanımın davranışsal (elde etme ve kullanım amacıyla uzun zaman harcama, madde kullanımı nedeniyle kişisel ve sosyal yükümlülüklerini yerine getirememeye, zararlarını yaşamaya ve birçok kez bırakmayı denemeye rağmen kullanmaya devam etme gibi) ve fiziksel (tolerans gelişimi ve madde alınmadığında yoksunluk belirtilerinin yaşanması) özelliklerini tanımlamaya yönelik kriterler içermektedir. Madde kötüye kullanımı ise ortaya çıkan davranışsal sorunlar açısından madde bağımlılığına benzer şekilde tanımlanmakta, fiziksel bağımlılık kriterlerini ise içermemektedir. Her iki durumda da belirtilerin 12 aylık bir dönem içinde ortaya çıkmış olması ve klinik olarak anlamlı ölçüde bozulmaya neden olmuş olması önem taşımaktadır (Amerikan Psikiyatri Birliği 1994).

DSM IV'te yer alan bu kriterler doğrultusunda değerlendirildiğinde, literatürdeki ketiyapın kötüye kullanımı ve bağımlılığına ilişkin gözlemlerin ilk olarak cezaevi popülasyonlarında yapılmış olması dikkat çekicidir. "Dünyanın en büyük ruh sağlığı kurumu" olarak tanımlanan Los Angeles Cezaevi'nde tutukluların yaklaşık %30'unun ketiyapın alabilmek için kendilerinde ağır bir psikiyatrik hastalık varmış gibi belirtiler anlattıkları (sesler duyma, paranoid düşünceler yaşama gibi) söylenmektedir (Pierre ve ark. 2004). Bu tür davranışların prevalansı tam olarak bilinmemekle birlikte dikkat edilmesi gerektiği düşünülmektedir.

İncelenen araştırmalardan ketiyapının madde bağımlılarının kullandığı sokak diline yerleştiği, "seroquel" "quell" ya da "susie-Q" isimleriyle bilindiği, mahkumlar arasında "bebek eroin" (baby heroin) olarak da adlandırıldığı öğrenilmiştir (Reeves ve Brister 2002, Waters ve Joshi 2007, Hanley ve Kenna 2008, Keltner ve Vance 2008). Ülkemizde de ketiyapından ticari isimlerinden birine atıfta bulunularak "sarı göl" şeklinde bahsedildiği, madde bağımlılığı olan hastalar ve bu hasta grubu ile çalışan hekimlerden duyulmaktadır. Ayrıca literatür taramasında bağımlılık yapıcı maddelerin arasında yine ketiyapının ticari isimlerinden birinin yer aldığı yabancı bir rap şarkısı olduğu görülmüştür (Keltner ve Vance 2008).

Bilindiği gibi ketiyapın bağımlılık yapıcı olarak değerlendirilmeyen bir madde olup, kullanımı kontrole tabi değildir. Hussain ve arkadaşları (2005) tutuklular arasında ketiyapın bağımlılığının düşünüldüğünden daha yaygın olabileceğini, çünkü bağımlılık yapıcı diğer maddelerin temininin daha güç olduğunu belirtmektedir. Bir başka neden olarak ketiyapının madde yoksunluğuna bağlı anksiyete ve uykusuzluk belirtilerini tedavi

ediyor olması gösterilmektedir ki, tutuklular arasında bu yakınmalara sıkça rastlanmaktadır. Aşağıda ketiyapın kötüye kullanımı ile ilgili literatürde bulunan vakalar kısaca anlatılacaktır. Vakaların tanıları ve ketiyapın kullanım özellikleri Tablo 1'de özetlenmektedir.

2005'te yayınlanan bir vaka bildiriminde, çoklu madde bağımlılığı (alkol, eroin, kokain), birden fazla kez intihar girişiminin eşlik ettiği depresyon atakları ve borderline kişilik bozukluğu tanıları bulunan 34 yaşında bir kadın hastanın, iki adet 300 mg'lık ketiyapını suda eritip kaynatıldıktan sonra kendisine damardan enjekte ettiği anlatılmaktadır. Kadının 12 saat uyuduğu belirtilmiştir. Hastanın sedasyon dışında öforik, disforik ya da herhangi başka bir etki yaşamadığını söylediği iletilmektedir. (Hussein ve ark. 2005). İntravenöz ketiyapın kullanımına ilişkin bir başka bildirimde ise 33 yaşında çoklu madde (kokain, alkol, eroin, benzodiyazepin) bağımlılığı olan, detoksifikasyon ve rehabilitasyon amaçlı acil servise başvuran bir erkek hastadan bahsedilmektedir. Hastanın, eşinin reçeteli ilacı olan ketiyapını çalarak günlük 400-800 mg'ını toz haline getirip kokainle karıştırdığı, suda eriterek ısıttığı, karışımı sargı bezinden süzdüğü ve kendine damardan enjekte ettiği anlatılmaktadır. Yazarlar tarafından, hastanın ketiyapını bu şekilde kullandığında istediği "halüsinojenik etkilere" ulaştığının öğrenildiği aktarılmaktadır (Waters ve Joshi 2007).

Literatürden ketiyapının damara enjekte edilmesinin yanı sıra burundan çekmek yoluyla da kullanıldığı öğrenilmektedir. Morin'in (2007) yazdığı bildirimde, bipolar tip şizoaffektif bozukluk, çoklu madde kötüye kullanımı (alkol, kokain, ekstazi, liserjik asit dietilamid [LSD], efedra içeren zayıflama hapları, hastanın "sakinleştirici" olarak tanımladığı diğer bazı ilaçlar), tütün bağımlılığı ve kişilik bozukluğu tanıları bulunan 28 yaşında bir kadın hastanın odasında beyaz bir toz bulunduğu anlatılmıştır. Hastanın aspirin ve kendisine tedavisinin bir parçası olarak verilen ketiyapını ezerek burundan çekme yoluyla kullandığını, ketiyapının "sakinleştirici" etkisi nedeniyle bu şekilde aldığını söylediği belirtilmiştir. Pierre ve arkadaşlarının (2004) yazısında da Los Angeles cezaevinde tutuklular arasında ketiyapını burundan çekme yoluyla kullananlar olduğu belirtilmektedir.

Ketiyapının madde kullanım bozukluklarında görülen arama davranışlarına benzer davranışlara yol açtığı Pinta ve Taylor'un (2007) yazılarında da görülmektedir. Opioid bağımlılığı ve Hepatit C enfeksiyonu olan ve yaygın anksiyete bozukluğu nedeniyle daha önce ketiyapın 800 mg ve klonidin 0.9 mg başlanmış olan bir tutuklunun, cezaevi hekiminin karaciğer üzerindeki olası etkileri

**TABLO 1.** Literatürdeki Ketiypinin Kötüye Kullanımına İlişkin Vaka Bildirimleri.

Yazar, yayın tarihi	Kullanıcıların tanıları	Ketiypinin birlikte alınan madde	Kullanım yolu
Hussain MZ ve ark., 2005	Çoklu madde bağımlılığı Depresyon Borderline kişilik bozukluğu	Belirtilmemiş	Damar içi enjeksiyonu
Waters BM ve ark., 2007	Çoklu madde bağımlılığı	Kokain	Damar içi enjeksiyonu
Morin AK., 2007	Şizoaftif bozukluk (bipolar tip) Çoklu madde bağımlılığı Tütün bağımlılığı Kişilik bozukluğu	Aspirin	Burundan çekme
Pierre JM ve ark., 2007	Belirtilmemiş	Belirtilmemiş	Burundan çekme
Pinta ER ve ark., 2007	Opiat kötüye kullanımı Yaygın anksiyete bozukluğu	Klonidin	Ağızdan
Inciardi JA ve ark., 2007	Belirtilmemiş	Olanzapin, alprozolam, alkol, marihuana, kokain	Ağızdan
Reeves RR ve ark., 2007	Alkol bağımlılığı Alprozolam, diazepam kötüye kullanımı	Belirtilmemiş	Ağızdan
	Benzodiyazepin bağımlılığı	Belirtilmemiş	Ağızdan
	Bipolar affektif bozukluk	Belirtilmemiş	Ağızdan
Murphy ve ark., 2008	Belirtilmemiş	Belirtilmemiş	Ağızdan
Evren C ve ark., 2009	Eroin bağımlılığı, esrar, benzodiyazepin, alkol kötüye kullanımı, Epilepsi	Sodyum valproat, lamotrijin, diazepam, analjezik, antiemetik, antidiyareik ilaçlar, mirtazapin	Burundan çekme
	Çoklu madde bağımlılığı	Diazepam, analjezik, antiemetik, antidiyareik ilaçlar, risperidon/klor- promazin	Ağızdan
	Çoklu madde bağımlılığı	Diazepam, analjezik, antiemetik, antidiyareik ilaçlar	Ağızdan

nedeniyle ketiypinin kullanımını azaltarak kesmek istediğinde tepki gösterdiği ve uyum sağlayamadığı anlatılmıştır. Ketiypinin kesilmesinin ardından cezaevindeki diğer tutuklulardan ketiypinin temin etme yoluna gittiği belirtilmiştir. Ayrıca ketiypinin kullanan tutukluların ketiypinin almaları engellendiğinde, intihar girişimlerine varan tepkilerle karşılaştığı anlatılmaktadır (Pinta ve Taylor, 2007).

Inciardi ve arkadaşları (2007) reçeteli ilaçların kötüye kullanımı ile ilgili yaptıkları bir çalışmada, 4 “Seroquel”, 3 “Lilly (olanzapin)”, 2 “bar (2 miligramlık alprozolam)”, alkol, marihuana ve kokaini birlikte aldığını ve “mükemmel” bir gece geçirdiğini söyleyen bir kişiden bahsetmektedir. Bu bildirim de antipsikotik ilaçların, bağımlılık yapıcı maddelerle birlikte kullanımının yaygın bir tutum

haline gelmeye başladığını düşündürmektedir.

Reeves ve Brister (2007) ketiypinin kötüye kullanımı olduğunu düşündükleri üç vakadan bahsetmektedirler. Birinci vaka, alkol bağımlılığı ve alprozolam ve diazepam kötüye kullanım öyküsü olan 49 yaşında bir erkek hastadır. Hastanın cezaevinde kaldığı süre içinde madde kötüye kullanımına yönelik tedavi başlandığı, şartlı tahliye ile serbest bırakıldığında bu maddeler yönünden izlendiği için kullanmadığını ve yoksunluk belirtilerinin devam ettiğini söylediği belirtilmektedir. Bunun üzerine kendi ifadesiyle sakinleştirici etkisi olduğunu ve idrarda tespit edilemediğini bildiği için, uyuyabilmek amacıyla arkadaşlarından temin ettiği ketiypini kullanmaya başladığı anlatılmaktadır. Kısa sürede geceleri tek doz olarak 800 mg ketiypinin almaya başladığını söyleyen hastanın, ilacı

temin edememesiyle birlikte uykusuzluk, gün boyu süren iritabilite, anksiyete ve baş ağrısı yaşadığını söylediği aktarılmaktadır. Bir klinisyene başvuran hastanın kendisine en azından 400 mg/gün ketiyapın başlanması için ısrar ettiği anlatılmıştır.

İkinci vaka 23 yaşında, benzodiyazepin bağımlılığı nedeniyle hastaneye yatırılan bir erkek hastadır. Lorazepam ile detoksifikasyon tedavisi başlanan hastanın tedavi ekibinden sürekli olarak ketiyapın verilmesini istediği, yoksunluk belirtilerine iyi geldiğini duyduğunu söylediği anlatılmaktadır. Sonrasında yazarlar tarafından hastanın, şizofreni hastası olan kız arkadaşının ve benzer şekilde kullanan diğer hastaların ketiyapınlarını çaldığı ve bunları hem kendisinin kullandığını hem de sattığını öğrenildiği aktarılmaktadır. Hastanın ketiyapını özellikle benzodiyazepin bulamadığı ve kendini anksiyeteli ve huzursuz hissettiğinde kullandığını; bir defada 1000-1200 mg aldığı zamanlar olduğunu ve günde 2400 mg'a kadar çıkabildiğini söylediği vurgulanmaktadır. Hastanın 200-300 mg'lık ketiyapının 1 mg klonazepamı eşdeğer bir rahatlık hissi verdiğini anlattığı belirtilmiştir.

Üçüncü vaka ise 39 yaşında bipolar affektif bozukluğu olan bir erkek hastadır. Ketiyapın tedavisi altındaki hastanın düşünce akışında hızlanma, büyüklük sanrıları ve ajitasyon belirtileri ile bir psikiyatri kliniğine başvurduğu, kendisine 800 mg/gün ketiyapın verilmesi konusunda ısrar ettiği belirtilmektedir. 400 mg/gün dozla başarılı bir şekilde tedavi edilen hastanın, ketiyapını kendisine önerilen dozun çok üstünde kullandığı için kısa sürede bitirdiğini ve ilaç bulamayınca da yakınmalarının ortaya çıktığını açıkladığı söylenmektedir. Bunun üzerine tedavisinin sedatif etkisi olmayan aripiprazol ile değiştirildiği ancak hastalık belirtilerinin kontrol altına alınmasına rağmen hastanın sürekli olarak yeni ilacını "sevmediğini" ve ketiyapına dönmek istediğini söylediği anlatılmıştır (Reeves ve Brister 2007).

Murphy ve arkadaşları tarafından 2008 yılında bildirilen vakada ise, bir gece şizofreni hastalığı olduğunu ve 600 mg/gün (gece tek doz halinde) ketiyapın tedavisi gördüğünü, polislin testislerini elektronik olarak izlediği için uykusunun bozulduğunu söyleyerek acil psikiyatrik tedavi birimine başvuran 29 yaşında bir erkek hastadan bahsedilmektedir. İlacı verilince uyuyan hastanın ertesi gün yapılan değerlendirmesinde psikotik bozukluğu düşündürecek bir belirtiye rastlanmadığı, bir süre sonra kişinin son bir kaç aydır farklı kaynaklardan yüksek miktarlarda ketiyapın temin ettiği, bunları hem kendisinin kullandığı hem de sattığını öğrenildiği anlatılmaktadır. Yazarlar ketiyapın reçete edilmesi isteği ile başvuran ve

psikotik belirtiler tarif eden kişilere karşı dikkat edilmesi gerektiği uyarısında bulunmaktadırlar (Murphy ve ark. 2008).

Ülkemizde Evren ve arkadaşları (2009), Bakırköy Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne bağlı Alkol ve Madde Araştırma, Tedavi ve Eğitim Merkezi'nde (AMATEM) izledikleri ve ketiyapın kötüye kullanımı olabileceğini düşündükleri üç vakadan bahsetmektedirler. Eroin bağımlılığı, esrar, benzodiyazepin ve alkol kötüye kullanımı ve epilepsi tanılı bulunan 32 yaşında erkek hastaya epilepsi tedavisine yönelik kullandığı sodyum valproat ve lamotrijine ek olarak yoksunluk belirtileri için diazepam, analjezik, antiemetik ve antidiyareik tedavi uygulandığı anlatılmaktadır. Uykusuzluk yakınması üzerine mirtazapin başlanan hastanın ısrarla ketiyapın almak istediği, kendi rızasıyla yapılan taburculuk işleminin ardından serviste yatan diğer hastalardan, nöbetçi doktorun ek ilaç olarak verdiği ketiyapını toz haline getirerek burundan çekme yoluyla kullandığını öğrenildiği belirtilmektedir. Sunulan ikinci vaka eroini de içeren çoklu madde bağımlılığı tanısı olan, yoksunluk belirtilerine yönelik verilen diazepam, analjezik, antiemetik, antidiyareik tedavilerine ek olarak alınganlık, kötülük görme düşünceleri için risperidon başlandığı anlatılan bir hastadır. Risperidona bağlı ekstrapiramidal sistem yan etkileri gelişmesi üzerine ketiyapın başlanarak 300 mg/gün dozuna çıkıldığı, uykusu düzelmeyen hastanın ketiyapın tedavisinin klorpromazin 200 mg/gün ile değiştirildiği söylenmektedir. Ancak hastanın ısrarla ketiyapın almak istediği ve geçmişteki ayaktan takiplerinde de poliklinik kayıtlarında bu ısrarından bahsedildiği vurgulanmaktadır. Üçüncü vaka olarak eroin dahil çoklu madde bağımlılığı tanısı bulunan, uykusuzluk şikayeti için 600 mg/gün dozunda ketiyapın verilen ancak sürekli ek doz talebinde bulunan bir hastadan bahsedilmektedir. Aktif psikotik bir bulgusu bulunmamasına rağmen geçmişteki yatarak tedavileri sırasında da yüksek doz ketiyapın alma ihtiyacı olduğu anlatılmıştır (Evren C ve ark. 2009).

Vaka bildirimlerinin dışında literatürde cezaevinde kalan hükümlü ve tutukluların ketiyapın kullanım özelliklerinin araştırıldığı bir çalışma da yer almaktadır. Ülkemizde yapılan bu çalışmada Kaya ve arkadaşları (2009), Ankara AMATEM polikliniğine cezaevinden getirilen ve kendisine ketiyapın yazılmasını isteyen 37 hastanın %21.6'sında ilaca tolerans geliştiğini, %40.5'inde ise tedavi için önerilen ve yasal dozdan daha fazla miktarlarda ilaç alma davranışının belirlendiğini bildirmektedir. İlaç alınmadığı dönemlerde hastaların %100'ünde uykusuzluk, %70.3'ünde sinirlilik ve %64.9'unda huzursuzluk

gibi kesilme belirtilerinin ortaya çıktığı belirtilmektedir. Bu tutum ve belirtilerin DSM-IV'te yer alan madde bağımlılığı kriterlerine uygunluk gösterdiği düşünülürse, ketiyapinin kötüye kullanım ve bağımlılık potansiyeline sahip bir ilaç olduğu sonucu ortaya çıkmaktadır.

## TARTIŞMA

Ketiyapinin madde kullanım bozukluklarındaki tedavi edici rolünü vurgulayan çalışmalarda genel olarak aşağıdaki mekanizmaların üzerinde durulmaktadır:

1. H<sub>1</sub> reseptör blokajı ile sedasyon sağlar (Reeves ve Brister 2007).

2. Khantzian'ın "self medikasyon hipotezi" ne göre kişiler anksiyete belirtilerini yatıştırmak amacıyla madde almaya başlar, sonrasında bağımlılık gelişir. Ketiyapin anksiyete belirtilerini azaltarak bağımlılık gelişimini azaltabilir (Khantzian 1985, Martinotti ve ark. 2008).

3. Ketiyapinin dopamin reseptörlerine afinitesi düşüktür ve bağlandıktan sonra kısa sürede ayrılır (Morin 2007).

4. Bağımlılarda madde kullanımına ilişkin saplantılı düşünceler mevcuttur, ketiyapinin antipsikotik etkisi bu düşüncelerin azalmasına yardımcı olur (Martinotti ve ark. 2008).

5. Madde kullanım bozukluğu bulunan kişilerin sıklıkla çeşitli kişilik bozukluklarına da sahip olduğu görülmektedir, ketiyapin psikopatolojiyi genel olarak düzelterek madde kullanımını dolaylı yoldan etkileyebilir (Evren ve ark. 2009).

Benzer şekilde ketiyapin kötüye kullanımına ilişkin yazılarda da kötüye kullanım potansiyeli aşağıdaki açıklamalarla vurgulanmaktadır:

1. Ketiyapin kötüye kullanımı ilacın en çok sedatif ve anksiyolitik özellikleri ile ilişkili gibi görünmektedir (Pinta ve Taylor 2007, Reeves ve Brister 2007).

2. Kötüye kullanımın motivasyonunun "kafa bulmak"tan çok kişinin anksiyete belirtileri ve uykusuzluğu kendi kendine tedavi etmek istemesi olduğu düşünülmektedir. (Pierre ve ark. 2004, Reeves ve Brister 2007, Kaya ve ark. 2009).

3. Ketiyapinin D<sub>2</sub> reseptörlerinden hızlı bir şekilde ayrılıyor olması ilaç yoksunluğuna bağlı öfori ya da disfori yaşanmamasına ve kötüye kullanım potansiyeline katkıda bulunuyor olabilir (Morin 2007).

4. Ketiyapinin kontrole tabi bir ilaç olmaması ve yaygın olarak kullanılan bağımlılık yapıcı maddelerin temi-

ninin daha güç olması nedeniyle bu amaçla kullanımı giderek artıyor olabilir (Inciardi ve ark. 2007, Pinta ve Taylor 2007).

Ketiyapin kullanımına bağlı sedasyon oldukça sık görülen bir yan etkidir. Calabrese ve arkadaşları (2005) 300 mg/gün dozunda ketiyapin kullananların % 29.6'sında, 600 mg/gün ketiyapin kullananların ise % 32.2'sinde sedasyon ortaya çıktığını belirtmişlerdir. Yüksek dozlarda, özellikle de alkol ve diğer sedatize edici maddelerle birlikte alındığında bazı kişilerde bu etkisi önemli derecede artmaktadır. Sedatif etkilerinin daha çok H<sub>1</sub> reseptör antagonizmasına bağlı olduğu düşünülmektedir. Bunun dışında antidopaminerjik ve antiserotonerjik etkilerin de sedasyonda rol alabileceği öne sürülmektedir. Bu etki ile ilişkili olarak ketiyapinin kimi zaman endikasyon dışı bir şekilde uykusuzluk tedavisine yönelik reçete edildiği bilinmektedir (Robert ve ark. 2005, Rowe 2007, Philip ve ark. 2008). Anksiyolitik ve sedatif etkiler, kokain gibi merkezi sinir sistemi (MSS) uyarıcılarına ya da alkol ve opiyadlar gibi MSS'ni baskılayan maddelere bağımlılığı olan kişilerde, madde yoksunluğuna bağlı olarak ortaya çıkan anksiyete, irritabilite ve uykusuzluk gibi belirtilerin yatışmasına yardımcı olmaktadır. Bunun ardından hastalar tedavi amacıyla verilen ve kontrole tabi olmayan ketiyapini kötüye kullanmaya başlıyor olabilirler.

Ketiyapinin intranasal ya da intravenöz yolla alınarak kötüye kullanımının bilinenden daha yaygın olduğu ileri sürülmektedir (Pierre ve ark. 2004, Hussain ve ark. 2005). Literatürde bunu destekleyen bir bilgi bulunmamakla birlikte farmakokinetik açıdan ketiyapinin intranasal yoldan kullanılması oral yola göre daha hızlı etki sağlıyor olabilir. Hastalar da antipsikotik etkilerinden çok anksiyolitik ve sedatif etkilerinin hızlı bir şekilde başlamasını sağlamak için ilacı bu şekilde kullanıyor olabilirler (Morin 2007).

Reçeteli ilaçları yasadışı maddelerle birleştirerek kullanmak, maddelerin doz artımının sebep olabileceği toksik yan etkilerinden kaçınırken, istenilen etkilerini daha yoğun yaşamak amacıyla yaygın bir şekilde kullanılan bir yöntemdir. Kokain ve eroinin birleştirilerek intravenöz yoldan kullanımı ("speedball" olarak da bilinmektedir) buna örnek gösterilebilir (Waters ve Joshi 2007). Yukarıda kokain ve ketiyapini birlikte kullandığı anlatılan vaka, ketiyapinin eroinin yerini tuttuğu düşünülmektedir (ketiyapin-kokain karışımı "Q-ball" adını almıştır). Ketiyapinin anksiyolitik ve sedatif etkileri kısa sürede gelişen kokain yoksunluğuna bağlı ortaya çıkacak olan disforiyi azaltırken, kullanıcının kendisinin belirttiği haliyle ha-

lüsinojenik bir etki sağlıyor olabilir. Halüsinojenik etki oluşumunun mekanizması açıklanamamaktadır (Waters ve Joshi 2007).

Literatürdeki bildirimlerde ketiyapın kötüye kullanımının büyük oranda madde kullanım bozukluğu olan kişilerde görüldüğü dikkati çekmektedir. Sadece bir vakada bipolar affektif bozukluk tanısı olan bir hastanın ketiyapını giderek artan miktarlarda kullanmaya başladığı belirtilmiştir (Reeves ve Brister 2007). Bu durum, madde kullanım bozukluğu olan kişilerin özellikle de madde alamadıkları dönemlerde (cezaevinde olma, madde temin edememe gibi sebeplerle) yaşadıkları gerginliği, ketiyapının sedatif ve anksiyolitik etkileriyle yatıştırma yoluna gitmelerinden kaynaklanıyor olabilir. Ketiyapının klinik uygulamada tercih edilir bir ilaç olmasını sağlayan sedatize edici ve anksiyolitik etkilerinin, sokaklarda da tercih edilen bir madde olmasına yol açtığı düşünülebilir. Ketiyapın kullanımına ilişkin bu tutumların, geçmişte atipik antipsikotiklerin bu kadar yaygın kullanılmaya başlanmadığı zamanlarda, antikolinergik ilaçlar ve klorpromazin ve tiyoridazin gibi düşük potensli antipsikotiklere karşı gelişen kötüye kullanım davranışlarına benzediği düşünülmektedir (Pierre ve ark. 2004). Bununla birlikte madde kullanım bozukluklarının tedavisinde ketiyapının rolünün araştırıldığı bazı çalışmalarda, hastaların bir kısmının sedasyonu tolere edemedikleri için çalışmayı tamamlayamadıkları açıklanmaktadır (Kennedy ve ark. 2008). Bu durum, ketiyapın kötüye kullanımının her zaman sedasyon elde etmeye yönelik olmayabileceğini düşündürmektedir. Tüm madde kullanım bozukluklarının tedavisinde önemli olan iki etken, hastanın tedavi motivasyonu ve tedaviden beklentisidir. Bu etkenler düşünüldüğünde anksiyete toleransı düşük olan ya da beklentisi sadece bir süreliğine maddeden uzak kalmak olan veya tedavi olmak gibi bir beklentisi bulunmadığı halde bulunduğu koşullar nedeniyle (cezaevinde, hastanede bulunma, denetimli serbestlik nedeniyle kontrol altında olma, maddi sebepler vb.) madde kullanamayan hastalarda, maddenin yerini ketiyapın alıyor olabilir ve kötüye kullanım bu şekilde devam edebilir. Yukarıda gözden geçirilen vakalarda da ağırlıklı olarak hastaların davranışsal özelliklerinin madde kullanım bozukluğu düşünürdüğü göze çarpmaktadır.

Bağımlılık gelişiminde, mezolimbik ödül sisteminin rolü üzerinde durulmaktadır. Mezolimbik ödül sistemi, ventral tegmental alandan başlayan ve nukleus akkumbens ve prefrontal korteksle bağlantıları olan bir sistemdir ve bu sistemdeki yolaklar dopaminerjik nöronlar içermektedir. Farklı mekanizmalarla da olsa alkol

ve madde bağımlılığında beyinde hücre dışı dopamin konsantrasyonunda artış gerçekleşmektedir (Blum ve ark. 2000). Ketiyapın kullanım bozukluğu gelişiminde bu mekanizmanın söz konusu olmadığı aşıkardır. Bununla birlikte ketiyapının D<sub>2</sub> reseptörlerinden hızlı bir şekilde ayrılıyor olması, ilaç yoksunluğuna bağlı öfori ya da disfori yaşanmamasına ve bu yolla da kötüye kullanım potansiyeline katkıda bulunuyor olabilir (Morin 2007).

Ketiyapının kötüye kullanımının giderek daha fazla görülmeye başlanması, klinisyenlerin benzodiyazepin, barbitürat türevi ya da uyarıcı nitelikte ilaçların bağımlılık yapıcı özelliklerinden çekinmeleri nedeniyle bağımlılık tedavi ünitelerinde ve cezaevlerinde daha az reçete ediyor olmalarından, bununla birlikte anksiyolitik ve sedatif etkilerinden yararlanmak amacıyla ve bağımlılık yapmayacağı düşüncesiyle ketiyapın kullanımının artmasından kaynaklanabilir. Bu durumu değerlendirmek için, ketiyapının özellikle de anksiyete belirtileri, irritabilite ve uykusuzluk gibi yakınmaların tedavisinde endikasyon dışı reçete edilmesinin yıllar içerisindeki dağılımının incelenmesi faydalı olabilir.

## SONUÇ

Ketiyapın şizofreni, akut mani ve bipolar depresyon tedavilerinde FDA onaylı olarak kullanılmasının yanı sıra, madde kullanım ve anksiyete bozukluklarının tedavisinde de etkinliği araştırılmakta olan bir ilaçtır. Bununla birlikte ketiyapının özellikle madde kullanım bozukluğu olan hastalarda ve cezaevindeki tutuklularda giderek artan oranlarda kötüye kullanıldığı görülmektedir. Bu gözlemlerin varlığı ve ketiyapının kötüye kullanım ya da bağımlılığa neden olup olmadığını gösteren çalışmaların bulunmaması, klinisyenleri bu hasta grubunun tedavisinde ketiyapın önerme konusunda ikileme bırakmaktadır. Bu ikilem bir yanıyla bağımlılığı sürdürme, bir yanıyla ise faydalı olabilecek bir tedavi seçeneğini kullanmama risklerini içinde barındırmaktadır. Bu yazıda ketiyapın kötüye kullanımı ve bağımlılığı ile ilgili literatürde yer alan vakaların özelliklerinin incelenmesi ve olası mekanizmaların tartışılması yoluyla konuya genel bir bakış kazandırılması amaçlanmıştır. Bu alanda, madde kullanım bozukluğu olan, hem kendi isteğiyle tedaviye başvuran, hem de özellikle yasal nedenlerle tedavi olmak durumunda kalan ve daha önce ketiyapın kullanmamış kişilerde yapılacak kontrollü çift kör çalışma sonuçlarına ihtiyaç olduğu düşünülmektedir.



## KAYNAKLAR

- American Psychiatric Association (1994) *Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı, Dördüncü Baskı (DSM-IV)* (Çev. ed.: E Köroğlu) Hekimler Yayın Birliği, Ankara, 1995.
- Blum K, Braverman ER, Holder JM ve ark. (2000) Reward deficiency syndrome: a biogenetic model for the diagnosis and treatment of impulsive, addictive, and compulsive behaviors. *J Psychoactive Drugs*, 32: i-iv, 1-112.
- Brown ES, Nejtck VA, Perantie DC ve ark. (2002) Quetiapine in bipolar disorder and cocaine dependence. *Bipolar Disorders*, 4: 406-11.
- Calabrese JR, Kech PE, Macfadden W ve ark. (2005) A randomized, double-blind placebo-controlled trial of quetiapine in the treatment of bipolar I or II depression. *Am J Psychiatry*, 162:1351-60.
- Evren C, Karatepe HT, Aydın A ve ark. (2009) Alkol/Madde bağımlılarında ketiyapinin etkisi ve kötüye kullanımı: Olgu serisi ve gözden geçirme. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni*, 19: 148-54.
- Goldstein JM (1999) Quetiapine fumarate (Seroquel): a new atypical antipsychotic. *Drugs Today (Barc)*, 35: 193-210.
- Green AI, Zimmet SV, Strous RD ve ark. (1999) Clozapine for comorbid substance use disorder and schizophrenia: Do patients with schizophrenia have a higher reward deficiency syndrome that can be ameliorated by clozapine? *Harv Rev Psychiatry*, 6: 287-96.
- Green, B. (1999) Focus on quetiapine. *Current Medical Research Opinion*, 15: 145.
- Hanley MJ, Kenna GA (2008) Quetiapine: Treatment for substance abuse and drug of abuse. *Am J Health-Syst Pharm*, 65: 611-8.
- Hussain MZ, Waheed W, Hussain W (2005) Intravenous quetiapine abuse. *American Journal of Psychiatry*, 162, 1755-1756.
- Kapur S, Zipursky R, Jones C ve ark. (2000) A positron emission tomography study of quetiapine in schizophrenia: a preliminary finding of an antipsychotic effect with only transiently high dopamine D2 receptor occupancy. *Arch Gen Psychiatry*, 57:553-9.
- Kaya H, Dilbaz N, Okay T ve ark. (2009) Ketiyapin bağımlılık yapıyor mu? *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni*, 19: 32-6.
- Keltner NL, Vance DE (2008) Incarcerated care and quetiapine abuse. *Perspectives in Psychiatric Care*, 44: 202-6.
- Kennedy A, Wood AE, Saxon AJ ve ark. (2008) Quetiapine for the treatment of cocaine dependence: an open-label trial. *J Clin Psychopharmacol*, 28:221-4.
- Khantzian E (1985) The self-medication hypothesis of addictive disorders. *Am J Psychiatry*, 142: 1259-64.
- Martinotti G, Andreoli S, Nicola MD ve ark. (2008) Quetiapine decreases alcohol consumption, craving and psychiatric symptoms in dually diagnosed alcoholics. *Hum Psychopharmacol Clin Exp*, 23: 417-24.
- McEvoy JP, Freudenreich O, Levin ED ve ark. (1995) Haloperidol increases smoking in patients with schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl)*, 119(1):124-6.
- Morin AK (2007) Possible intranasal quetiapine misuse. *American Society of Health-System Pharmacists*, 64, 723-5.
- Murphy D, Bailey K, Stone M ve ark. (2008) Addictive potential of quetiapine. *Am J Psychiatry*, 165(7):918.
- Philip NS, Mello K, Carpenter LL ve ark. (2008) Patterns of quetiapine use in psychiatric inpatients: an examination of off-label use. *Ann Clin Psychiatry*, 20(1):15-20.
- Pierre JM, Shnayder I, Wirshing DA ve ark. (2004) Intranasal quetiapine abuse. *American Journal of Psychiatry*, 161:1718.
- Pinkofsky HB, Hahn AM, Campbell FA ve ark. (2005) Reduction of opioid-withdrawal symptoms with quetiapine. *J Clin Psychiatry*, 66(10):1285-8.
- Pinta ER, Taylor RE (2007) Quetiapine addiction? *American Journal of Psychiatry*, 164(1): 174-5.
- Potvin S, Kouassi E, Lipp O ve ark. (2008) Endogenous cannabinoids in patients with schizophrenia and substance abuse disorder during quetiapine therapy. *J Psychopharmacol*, 22(3): 262-9.
- Riedel M, Müller N, Strassnig M ve ark. (2007) Quetiapine in the treatment of schizophrenia and related disorders. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 3(2):219-35.
- Reeves, RR, Brister JC (2007) Additional evidence of the abuse potential of quetiapine. *Southern Medical Journal*, 100: 834-6.
- Robert S, Hamner MB, Kose S ve ark. (2005) Quetiapine improves sleep disturbances in combat veterans with PTSD. *J Clin Psychopharmacol* 25(4): 387-8.
- Rowe DL (2007) Off-label prescription of quetiapine in psychiatric disorders. *Expert Rev Neurother*, 7(7):841-52.
- Sattar PS, Bhatia SC, Petty F (2004) Potential benefits of quetiapine in the treatment of substance dependence disorders. *J Psychiatry Neurosci*, 29(6):452-7.
- Volkow ND, Fowler JS, Wang GJ ve ark. (2002) Role of dopamine, the frontal cortex and memory circuits in drug addiction: insight from imaging studies. *Neurobiol Learn Mem*, 78:610-24.
- Waters BM, Joshi KG (2007) Intravenous quetiapine-cocaine use ("Q ball"). *American Journal of Psychiatry*, 164, 173-4.