



DERLEME | REVIEW

Psikofarmakolojide İlaç Tatili Uygulamaları

Drug Holiday Practices in Psychopharmacology

Ömer Fettahlıoğlu¹ , Caner Yeşiloğlu¹ 

1. Çukurova Üniversitesi, Adana, Türkiye

Abstract

In psychopharmacology, “drug holiday” refers to the complete discontinuation or planned reduction of a pharmacological treatment for a predetermined and limited period. The duration may vary from several days to several months, depending on the clinical goal and the patient’s condition, and should always be implemented under medical supervision. The primary aims of this approach include alleviating treatment-related adverse effects and preventing the development of tolerance during long-term use, thereby restoring the drug’s therapeutic efficacy. In chronic and prolonged treatment settings, providing the patient with a temporary “drug-free” period may be preferred to reduce side effects and improve overall quality of life. Current clinical guidelines recommend continuing treatment for a certain period after remission is achieved in psychiatric disorders and emphasize that irregular medication use is a significant risk factor for recurrence and relapse. Therefore, the implementation of a drug holiday should be individualized for each patient, planned collaboratively by the clinician and the patient, and carefully evaluated with regard to the benefit–risk balance, the patient’s clinical history, relapse risk, and response to treatment.

Keywords: Drug holiday, selective serotonin reuptake inhibitor, antipsychotic, psychostimulant, mood stabilizer

Öz

Psikofarmakolojide ilaç tatili, hastanın sürdürmekte olduğu farmakolojik tedavinin, belirli ve önceden planlanmış bir süre için tamamen kesilmesi veya dozunun azaltılması şeklinde tanımlanır. Bu süre, klinik amaca ve hastanın durumuna bağlı olarak birkaç günden birkaç aya kadar değişebilir ve mutlaka hekim gözetiminde uygulanmalıdır. Uygulamanın başlıca amaçları arasında, tedaviye bağlı yan etkilerin hafifletilmesi ve uzun süreli kullanımlarda ortaya çıkabilen tolerans gelişiminin önüne geçilerek ilacın terapötik etkinliğinin yeniden artırılması yer alır. Özellikle kronik ve süreğen tedavi gerektiren durumlarda, hastaya geçici bir “ilaçsız” dönem sağlamak, yan etkilerden arınma ve yaşam kalitesinde iyileşme açısından tercih edilebilmektedir. Mevcut klinik kılavuzlar, psikiyatrik bozukluklarda remisyon sağlandıktan sonra tedavinin belirli bir süre daha sürdürülmesini önermekte; düzensiz ilaç kullanımının nüks ve relaps riskini artırdığına dikkat çekmektedir. Bu nedenle, ilaç tatili uygulaması her hasta için bireysel olarak, klinisyen ve hasta iş birliği içinde planlanmalı; karar sürecinde yarar-zarar dengesi, hastalığın öyküsü, relaps riski ve tedaviye yanıt gibi faktörler değerlendirilmelidir.

Anahtar kelimeler: İlaç tatili, serotonin geri alım inhibitörü, antipsikotik, psikostimulan, duygudurum düzenleyici

Giriş

Psikofarmakolojide “ilaç tatili”, hastanın aldığı tedavinin bilinçli ve planlı şekilde belirli bir süre boyunca kesilmesi veya dozunun azaltılmasıdır. Bu süre birkaç günden birkaç aya kadar değişebilir ve hekim gözetiminde, belirli bir amaca yönelik olarak uygulanır. İlaç tatili, tedavi ile ortaya çıkan yan etkileri azaltmak veya tolerans gelişmiş ise ilacın yeniden etkinlik kazanmasını sağlamak amacıyla yapılabilir. Özellikle uzun süreli tedavi gerektiren durumlarda, ilaçların yan etkilerinden geçici olarak kurtulmak ya da hastanın ilaçsız bir dönem geçirecek yaşam kalitesini artırmak isteği ilaç tatili kavramını gündeme getirmiştir (İbrahim & Donyai, 2015).

Birçok kılavuz, psikiyatrik hastalıklarda remisyon sağlandıktan sonra tedavinin belirli bir süre daha devam etmesini önermekte, düzensiz ilaç kullanımının nüks ve relapslar açısından önemli bir risk faktörü olduğunu belirtmektedir (American Psychiatric Association, 2010). Dolayısıyla, ilaç tatili uygulaması her hasta için özel olarak doktor ve hasta eşliğinde planlanması, fayda-risk dengesine dikkat edilmesi gereken bir stratejidir.

Bu makalede çeşitli psikotrop ilaç gruplarında ilaç tatilinin uygulama amaç ve süreleri, klinik bulguları, riskler ve dezavantajları gözden geçirilmiştir.

Antidepresanlarda İlaç Tatili

Uygulanma Amacı ve Süresi

Antidepresan kullanan erişkin hastalarda ilaç tatili en çok antidepresanların cinsel yan etkilerini yönetmek amacıyla kullanılmaktadır. Özellikle seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI) tedavisi alan hastalarda, cinsel işlev bozukluğu yaygın bir yan etki olup tedavi uyumunu bozabilecek faktörlerden birisidir. Bu yan etki için “hafta sonu tatili” gibi uygulamalar önerilmiştir (Rothschild vd., 1995).

Son yıllarda yapılan randomize kontrollü çalışmalar, antidepresan kullanan hastalarda kısa süreli ilaç tatillerinin belirli yararlar sağlayabileceğini göstermiştir. Özellikle SSRI kullanan ve tedavi ile cinsel yan etki yaşayan hastalarda, hafta sonu ilaç tatilleri cinsel işlevde belirgin iyileşmeler sağlamıştır.

Klinik Bulgular

Bu konudaki dikkat çeken çalışmaların ilki, Rothschild ve arkadaşlarının (1995) yürüttüğü küçük ölçekli bir klinik çalışmadır. SSRI kullanan 30 hasta ile yapılan bu 4 haftalık çalışmada, hastalara her hafta perşembe sabah son dozunun alındıktan sonra pazar öğlene dek kullandıkları ilacı bırakmaları söylenmiştir. Sonuç olarak sertralin ve paroksetin kullanan hastaların yaklaşık yarısında ilaç tatili dönemlerinde cinsel işlevlerinde belirgin iyileşme bildirilirken, fluoksetin kullanan hastalarda ise belirgin bir fayda saptanmamıştır. Fluoksetinde fayda görülmemesi, ilacın uzun yarı ömrüne sahip olmasıyla açıklanmıştır. Bu çalışma, hafta sonu ilaç bırakmanın kısa vadede depresif semptomlarda belirgin bir alevlenmeye yol açmadığını da göstermiştir; yalnızca 2 hastada hafif düzeyde depresyon skoru artışı gözlenmiş, genel olarak Hamilton depresyon puanlarında gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

Alipour-Kivi ve arkadaşları (2024) çalışmalarında, sadece SSRI kullanan ve ilaca bağlı cinsel işlev bozukluğu gelişen 63 erkek hastayı incelemiştir. Bu randomize kontrollü çalışmada bir grup hasta 8 hafta boyunca her hafta sonu ilaç tatili yaparken, kontrol grubu ilaçlarını almaya devam etmiştir. Çalışma sonunda ilaç tatili yapan grupta ereksiyon, ejakulasyon ve cinsel tatmin alanlarında belirgin iyileşme saptanmış; cinsel sağlık skorları plaseboya kıyasla anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur. Depresyon ve anksiyete düzeylerinde iki grup arasında fark izlenmemiştir.

Benzer şekilde, Lalegani ve arkadaşları (2023) açık etiketli randomize kontrollü çalışmasında, SSRI kullanan ve cinsel işlev bozukluğu yaşayan 50 kadın hastada haftada iki gün ilaç tatili (Perşembe ve Cuma günleri) uygulanmış ve 8 hafta sonunda cinsel istek, uyarılma, orgazm, tatmin ve genel cinsel sağlık skorlarında sürekli ilaç alan kontrol grubuna kıyasla anlamlı iyileşmeler görülmüştür. Ruhsal açıdan iki grup arasında fark bulunmamış, her iki grupta da depresyon skorlarında hafif iyileşme gözlenmiştir. Bu çalışmalar, uygun hastalarda kısa süreli antidepresan tatillerinin cinsel yaşam kalitesini artırabileceğini ve kısa vadede depresyon nüksüne yol açmayabileceğini göstermektedir. Nemeth ve arkadaşları (1996) yaptıkları olgu sunumunda fluvoksaminin yol açtığı anorgazminin haftada bir-iki kez ilacın dozu azaltılarak başarılı şekilde tedavi edildiği rapor edilmiştir.

Genel uygulama, haftada bir kez iki günlük kesinti şeklindedir. Hignis ve arkadaşlarının (2010) yaptığı çalışmada bahsedilen protokol, hastanın her hafta ardışık iki gün boyunca SSRI dozunun atılmasıdır. Rothschild ve arkadaşlarının (1995) çalışmasında perşembe sabahı son doz alındıktan sonra cuma ve cumartesi hiç ilaç alınmamış, pazar günü

öğlen yeniden başlanmıştır. İki günlük aranın yeterli olması, çoğu SSRI ilacın yarı ömrünün yaklaşık bir gün civarında olmasıyla ilgilidir; böylece 48 saat içinde ilacın kandaki seviyesi belirgin biçimde azalır.

Güncel duruma bakıldığında, yeni araştırmaların sonuçları olumlu olsa da henüz büyük rehberlerde kendine yer bulmamıştır. NICE (National Institute for Health and Care Excellence) ve APA (American Psychiatric Association) rehberleri gibi kılavuzlarda ilaç tatili resmi bir öneri olarak geçmemektedir.

Riskler ve Dezavantajlar

Antidepresanlarda ilaç tatili uygulamasının potansiyel riskleri için de dikkatli olunmalıdır. Özellikle kısa yarı ömürlü SSRI ve SNRI'ler (Serotonin-norepinefrin geri alım inhibitörü) birkaç gün alınmadığında baş ağrısı, baş dönmesi, sersemlik, grip benzeri belirtiler, huzursuzluk, uykusuzluk, bulantı, gibi yoksunluk semptomlarına yol açabilir. İlaç tatillerinde bu tür belirtiler bazı hastalarda görülebilmektedir ve rahatsızlık verici olabilmektedir. Lorenz ve arkadaşlarının (2016) yaptığı çalışmada, hafta sonu ilaç kesintilerinin kısa etkili antidepresanlarda yoksunluk belirtileri tetikleyebileceği ve bu nedenle genellikle önerilmediği vurgulanmıştır. Psikiyatri kılavuzları, antidepresan tedavilerinde remisyon sağlandıktan sonra ilacın en az 6-12 ay devam edilmesini, yüksek nüks riski taşıyan olgularda ise 2 yıla veya gerektiğinde daha uzun süreye uzatılmasını önermektedir.

Alipour-Kivi ve arkadaşlarının (2024) çalışmalarında, ilaç tatili grubundaki hastaların bir kısmı baş ağrısı (%24), hafif bulantı (%16) ve huzursuzluk (%24) bildirmiştir; oysa kontrol grubunda ek bir yan etki bildirilmemiştir. Bu belirtiler büyük olasılıkla ilacın kısa süreli kesilmesine bağlı hafif yoksunluk semptomlarıdır. Çalışmayı yürütenler bu yan etkileri önemli bir advers etki olarak değerlendirmemiş, çoğu hastada tolere edilebilir düzeyde olduğunu belirtmişlerdir. Özellikle birden fazla depresif atakgeçirmiş hastalarda idame antidepresan tedavisini sürdürmek, yeni bir epizodu önlemek adına önemlidir. Bu nedenle, plansız veya gereğinden erken yapılan ilaç kesintileri depresyonun tekrarlama riskini artırır. Kovich ve arkadaşları (2023) tarafından yapılan meta-analizlerde, antidepresanı bırakan hastalarda bir yıl içinde depresyon nüks oranının, ilaca devam edenlere göre belirgin şekilde yüksek olduğunu ortaya koymuştur.

İngiltere'de birinci basamakta yürütülen geniş çaplı bir çalışmada Lewis ve arkadaşlarının (2021) bir yılda depresyonun yinleme oranı ilaca devam eden grupta %39 iken, antidepresanı kademeli olarak bırakan grupta %56 olarak bulunmuştur. Bu çalışmada ilacı kesen grupta depresyonun tekrarlama riskinin, tedaviye devam edenlere kıyasla yaklaşık iki kat daha yüksek olduğu saptanmıştır. Dolayısıyla, remisyona yeni ulaşmış ya da kısmi iyileşme göstermiş depresyon hastalarında, koruyucu tedaviyi kesmek uygun değildir. Kısa tatiller bile bazı hassas hastalarda semptomların geri dönmesine yol açabilir. Antidepresanların etkisi genellikle birden kesilince hemen değil, haftalar içinde azaldığından, birkaç günlük tatillerde depresyon belirtilerinin görülme riski düşüktür ancak birkaç hafta veya ay süren kesintilerde nüks riski belirgin şekilde yükselir.

Higgnis ve arkadaşlarının (2010) yaptığı çalışmada, ilaç tatili stratejisinin hastanın cinsel yaşamını planlamaya zorlaması nedeniyle de dezavantajlı olabileceği dikkat çekmektedir. Belirli günlerde ilacı almamak, cinsel aktivitenin bu günlere denk getirilmesini gerektirebilir. Bu da spontan ilişkiyi azaltarak performans kaygısını artırabilir ve psikolojik olarak olumsuz etkileyebilir. Ayrıca özellikle yüksek doz ilaç kullanımı gerektiren obsesif kompulsif bozukluk gibi tanılarda veya haftanın her günü cinsel aktivitesi olabilecek hastalarda bu stratejinin uygulanması zor olabileceği vurgulanmıştır.

Antipsikotiklerde İlaç Tatili

Uygulanma Amacı ve Süresi

Bipolar bozuklukta yaşam boyu farmakoterapi genellikle standart yaklaşım olarak kabul edilir. Tarihsel olarak 1980'lerde, tardif diskineziyi önlemek için ilaç arası verme yaklaşımı gündeme gelmiştir. Bazı eski araştırmalar, yıllarca yüksek doz nöroleptik kullanan hastalarda birkaç haftalık ilaç kesintilerinin tardif diskinezi riskini azaltabileceğini düşündürmüştür. Bu strateji pratikte genellikle başarılı olmamış, ilaç kesildiğinde hastaların psikotik belirtileri artış göstererek hastaneye yatış gerektirecek düzeyde kötüleşmiştir. Günümüzde tardif diskinezi yönetimi, ilaç tatilinden çok doz azaltma, ilacı değiştirme veya yeni çıkan VMAT-2 inhibitörü (Veziküler Monoamin Taşıyıcısı-2) gibi hedefe yönelik tedavilerle yapılmaktadır.

Bir diğer tartışmaya açık konu; ilk atak psikoz yaşayan hastalarda tedavi ile remisyon sağlandıktan sonrası tedavinin devamı konusudur. Bazı hastalar, özellikle uzun süre tam remisyonda kaldıklarında tedaviyi bırakmak isteyebilirler. Bu durumda, hekimler kademeli bir şekilde antipsikotigi azaltıp kesmeyi ve sık kontrollerle hastayı izlemeyi deneyebilir. Bu aslında bir tedaviyi sonlandırma denemesi olup başarılı olursa ilaç tatili kalıcı hale gelebilir, başarısız olursa ilaç

yeniden başlanır. Bu uygulamanın süresi genellikle ilaç dozu kademeli azaltılarak birkaç ay içinde tam kesmeye gitmek ve sonrasında en az bir-iki yıl gözlem yapmak şeklindedir.

Klinik Bulgular ve Riskler

Antipsikotik ilaç tatilinde en büyük risk, psikotik belirtilerin yeniden ortaya çıkması, yani hastalığın nüksetmesidir. Şizofreni ve benzeri psikotik bozukluklarda, antipsikotik tedavi kesildiğinde nüks oranlarının son derece yüksek olduğu çok sayıda çalışma ile gösterilmiştir. Wunderink ve arkadaşları (2013) tarafından yapılan metaanalizde, antipsikotik tedaviyi bırakan olgularda 12 ay içinde hastalığın tekrarlama riskinin, tedaviye devam eden hastalara kıyasla 2-3 kat fazla olduğunu ortaya koymaktadır.

Kishi ve arkadaşları (2019) tarafından yapılan metaanalizde, idame antipsikotik kullanımının her zaman ilacı kesme stratejisine üstün olduğu; özellikle 6, 9 ve 12. aylarda plaseboya kıyasla relaps riskini yarı yarıya azalttığı saptanmıştır. Şizofrenide, birden fazla atak geçirmiş hastalarda uluslararası kılavuzlar uzun süreli idame tedavi önermektedir. NICE rehberine göre, ilk psikotik epizoddan sonra en az 1-2 yıl antipsikotik tedaviye devam edilmeli, nüks durumunda tedavi süresi çok daha uzun tutulmalıdır. Wunderink ve arkadaşları (2014) yaptığı çalışmada, antipsikotik tedavisini 18 ayın ardından kesen 60 hasta ile ilaç kullanan 129 hastanın işlevsellik, bilişsel durum gibi kriterlerle değerlendirilmiş, tedavisi kesilenler arasında relaps oranı belirgin şekilde yüksek saptanmıştır.

Zipursky ve arkadaşları (2014) çalışmasında, ilk atak psikoz hastalarında remisyon sağlandıktan sonra ilaç kesilirse bir yıl içinde %75'inde nüks, iki yılın sonunda neredeyse tüm hastalarda şikayetlerin nüksettiği görülmüştür. Tedaviyi sürdüren hastalarda bir yılın sonunda relaps %3 oranında saptanmıştır. Gitlin ve arkadaşları (2001), uzun süre depo antipsikotik kullanan 53 şizofreni tanılı hastayı gözlemledikleri çalışmada, depo enjeksiyonların durdurulması sonrası ilk 1 yıl içinde hastaların %78'inin, 2 yılın sonunda %96'sının, 3 yıl içinde ise %98'inin relaps yaşadığını rapor etmişlerdir.

Sampson ve arkadaşları 2013 yılında yaptığı Cochrane incelemesinde; aralıklı tedavinin tedavinin, sürekli antipsikotik tedaviye göre relapsı önlemede daha az etkili olduğunu göstermiştir. Tardiv diskinezi üzerindeki etkisi belirsizdir; düşük kanıt gücü nedeniyle karar vermede yeterli değildir. Özellikle yüksek doz antipsikotik alan bir hastada, ilacın aniden kesilmesi durumunda birkaç gün içinde şiddetli uykusuzluk, ajitasyon ve psikoz gelişebilir. Süpersensitivite psikozu denilen bu durum, ilacın kesilmesiyle oluşan yoğun dopaminerjik aktivite sonucu ortaya çıktığı düşünülen, daha önceki ataklara göre daha şiddetli seyreden psikotik tablolardır. Bu durumda hastanın yeniden tedaviye yanıt vermesi de zorlaşabilir. Leucht ve arkadaşları (2012) yapılan metaanalizde, antipsikotiklerin aniden kesildiği çalışmalarda hastaların %64'ünün relaps geçirdiği, ilaçları kademeli azaltılan çalışmalarda relaps oranlarının daha düşük olduğu raporlanmıştır. Psikotik bozukluklarda intihar riski her zaman önemli bir konudur. İlaç tatili veya bırakma sonrası relaps yaşayan hastalarda dezorganize davranışlar, umutsuzluk ve depresyon gelişebilir; bu da intihar riskini artırır. Herings ve Erkens (2003) olanzapin veya risperidon kullanan ve tedavilerine ≥ 30 gün ara veren hastaların ilaçlarını düzenli alanlara kıyasla 4 kat daha fazla intihar girişiminde bulunduğu saptanmıştır. Ward ve arkadaşları (2006) tarafından yapılan retrospektif çalışmada atipik antipsikotiklerde düzenli ilaç kullanımı ile hastane yatış oranlarının ve intihar oranlarının azaldığı ve ilaç uyumu azaldıkça bu oranların arttığı saptanmıştır.

Psikotik bozukluklarda idame tedavinin devamı kritik öneme sahiptir. Antipsikotiklerin kesilmesiyle relaps riskinin belirgin şekilde arttığı birçok çalışmada gösterilmiştir. Buna bağlı olarak hastaneye yatışlar, intihar riskinde artış gibi olumsuz sonuçlar ortaya çıkabilir (Ward vd., 2006). Bazı hastalarda yan etkileri azaltmak için kısa süreli aralar verme girişimleri de olabilir ancak psikotik bozukluklarda ilacı birkaç gün kesmek genellikle anlamlı bir yan etki gerilemesi sağlamaz, buna karşılık psikotik atak için risk faktörüdür (Moncrieff vd., 2023). Bu nedenle rutin pratikte antipsikotiklerde kısa süreli tatiller önerilmemektedir.

Duygudurum Düzenleyicilerde İlaç Tatili

Uygulanma Amacı ve Süresi

Duygudurum düzenleyicilerde ilaç tatilleri genellikle tolerans azaltma veya yan etki yönetimi gibi sebeplerle tartışılmıştır. Bipolar bozuklukta ilaç uyumu kronik bir sorundur. Çalışmalarda, ortalama hastalar ilaçlarını %80-85 oranında alırken bile günlük doz düzenliliğinde bozukluklar izlenmektedir. Hastaların %35,8'inde en az bir kez üç veya daha fazla gün süren ilaç tatili görülmüştür. İlaç tatili yapanlar arasında tam zamanlı çalışan hastaların daha fazla olduğu, bazılarının tedaviye gerek duymadıklarını düşündükleri raporlanmıştır (Pillhatsch vd., 2018).

Klinik Bulgular ve Riskler

Bipolar bozuklukta yaşam boyu farmakoterapi genellikle standart yaklaşım olarak kabul edilir. Qureshi ve Young (2021) çalışmalarında 5 yıl boyunca remisyonda kalmış bipolar hastalarda tedavi kesildikten sonra 10 ay içinde yeni atak geçirme oranının %87'ye kadar yükseldiği bildirilmiştir. Yine aynı çalışmada hastaların tedaviye uyumları düşük bulunmuş; hastaları yarısının zaman içinde tedaviyi kendi kendine bıraktığı saptanmıştır.

Suppes ve arkadaşlarının (1991) çalışmalarında lityumu aniden kesen bipolar hastaların yarısından fazlasının 10 hafta içinde atak geçirdiğini, manik atakların depresif ataklardan çok daha hızlı ortaya çıkma eğiliminde olduğunu göstermiştir. Bir diğer önemli risk, lityumun yeniden başladıktan eski etkinliğini gösteremeyebilmesidir. Lityum direnç gelişimi olarak adlandırılan bu durumda, hasta lityumla tam yanıt almış olsa bile ilacı tekrar başladığında yeterli koruyuculuk düzeyi elde edilemeyebilir. Kupka ve arkadaşları (2024) çalışmalarında lityumu bırakıp yeniden başlayan hastaların ortalama %17'sinde ilaç önceki etki düzeyine ulaşamadığı gösterilmiştir.

Baldessarini ve arkadaşlarının (1996) çalışmalarında, lityumun aniden bırakılmasının kademeli bırakmaya göre belirgin biçimde daha yüksek erken dönem nökslere yol açtığı gösterilmiştir. Lityumu hızla (1-14 gün içinde) bırakanlarda ortalama nöks süresinin 4 ay olduğunu, buna karşın dozu kademeli ($\geq 15-30$ günde) azaltılanlarda nöks süresinin 20 ay gibi çok daha uzun olduğunu ortaya koymuştur. Aynı çalışmada, lityumu hızlı bırakan hastaların ilk yıl içinde her ay hastalık geçirme oranı %6,5 iken yavaş bırakanlarda bu oran %2,3 olarak bulunmuştur. Lityumu tedricen azaltan hastaların %37'si üç yıl boyunca stabil kalabilirken ani bırakanlarda sadece %1,8'i üç yılı nöks olmadan tamamlayabilmiştir. Bu veriler, lityum tedavisine ara vermenin nöks riskini belirgin şekilde artırdığını ve özellikle ani kesilmelerden kaçınmak gerektiğini göstermektedir.

Özellikle böbrek fonksiyonlarında bozulma, hipotiroidi, kilo alımı, tremor ve polidipsi-poliüri gibi yan etkiler, hastaların ilaç tatili isteğine neden olabilir. Bazı hekimler, lityum kullanan hastalarda haftada bir gün "lityum tatili" uygulamasını renal yükü azaltmak amacıyla kullanılmıştır. Noack ve Trautner (1951) çalışması sonucu önerilen bu uygulamada, hastalar haftada bir gün lityum almamakta, böylece yan etkilerin azaltılması hedeflenmektedir. Ancak bu yaklaşımın günümüzde etkinliği olmadığı görülmüştür, rutinde kullanılmamaktadır.

Uluslararası kılavuzlar tedaviye kesintisiz devam etmeyi genel kural olarak kabul etmektedir. Kılavuzlar ilaç tatili uygulamasını aktif olarak önermemekle birlikte ilaç kesilmek durumundaysa bunu ancak uzun süreli remisyonda, uygun bir planlama ile ve kademeli olarak yapılmasını önerir.

Psikostimülanlarda İlaç Tatili

Uygulanma Amacı ve Süresi

İlaç tatilleri, özellikle DEHB (Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu) tedavisinde kullanılan metilfenidat veya amfetamin türevleri gibi uyarıcı ilaçlar için tartışılmaktadır. Amaç, tedaviye kısa bir ara vererek yan etkileri yönetmek ve tolerans gelişiminin önüne geçmektir. Bu aranın süresi birkaç gün veya daha uzun dönemler olabilir. Psikostimülanlarda ilaç tatili kavramı en sık çocuk ve ergen tedavisinde tartışılmış olsa da erişkin hastalarda da benzer bir prensip zaman zaman uygulanmaktadır. Psikostimülan tedavinin etkinliği genellikle hızlı başlar, doğru doz titrasyonu ile hastaların çoğu ilk birkaç haftada belirgin fayda görür. Bununla birlikte, uzun dönemli tedavi konusunda literatürde tartışmalar mevcuttur. Peksen ve arkadaşlarının (2015) çalışması yaş ilerledikçe ve yaşam koşulları değiştikçe tedaviye devam oranlarının çocukluktan yetişkinliğe azaldığı, erişkin hastaların bir kısmının ilacı kendi kendine bıraktığı veya düzensiz kullandığı göstermiştir. Bu durum, erişkinlikte DEHB semptomlarının şiddetinin azalması, yan etki toleransının düşmesi veya tedavi motivasyonunun değişmesi gibi çeşitli nedenlere bağlı olabilir.

Klinik Bulgular ve Riskler

İbrahim ve Donyai (2015) derlemelerinde 1970'ten 2013'e kadar yayımlanmış 22 çalışmayı incelenmiş ve DEHB tedavisi gören çocuk ve ergenlerin %25-70'inde ailelerin en az bir kez ilaç tatili uyguladığı saptanmıştır. Bu araların, çoğunlukla okul tatillerinde yapıldığı ve tedavinin hâlâ gerekip gerekmediğini test etmek, yan etkileri yönetmek amacıyla olduğu belirtilmiştir. Aynı derlemede, uzun süreli araların çocukları büyümesi üzerinde olumlu etkileri olabileceğine dair kanıtlar rapor edilmiştir; kısa süreli araların ise uykusuzluk ve iştah kaybı gibi yan etkilerde iyileşme sağladığı gösterilmiştir.

Uzun süreli psikostimülan kullanım sonrasında bazı hastalarda tolerans gelişebilir. Handelman ve Sumiya (2022) yaptıkları literatür taramasında hastaların %24,7'sinde haftalar içinde metilfenidat toleransı geliştiğini bildirmiştir. İlaç

tatili, Handelman ve Sumiya tarafından toleransın yönetim stratejilerinden biri olarak değerlendirilmiştir. Psikostimülanlar; uykuya dalma güçlüğü, uyku düzensizliği gibi sorunlara yol açabilir. Kinda ve Parastou (2018), ilaç tatili yapılan dönemlerde (özellikle akşam dozunun atıldığı veya tüm hafta sonunun ilaçsız geçirildiği durumlarda) uyku kalitesinin düzeldiğini belirtmişlerdir.

Turan ve arkadaşlarının (2021) çalışmasında psikostimülanların uzun süreli kullanımıyla ilişkili olarak çocuklarda boy uzamasında hafif düzeyde (yıllık 1-2 cm) yavaşlama olduğu bildirilmiştir. Bu etkinin mekanizması net olmamakla birlikte, dopamin düzeylerinin artmasıyla büyüme hormonu salınımının inhibe olması ve iştahın azalmasına bağlı kalori alımının düşmesi gibi faktörler öne sürülmektedir. Özellikle uzun süreli tatillerin çocukların bu büyüme kaybını telafi etmesine yardımcı olabileceği düşünülmüştür. Nitekim bu çalışmada, yaz tatili boyunca ilacı kesmenin çocuklarda boy uzamasına olumlu katkı sağladığını göstermiştir. Klein ve arkadaşları (1988) tek bir yaz tatilinin ardından boy farkı gözlenmezken iki yaz üst üste ilaç tatili yapan çocuklarda boy artışı lehine etki saptamıştır. Dolayısıyla büyüme üzerindeki olumlu etkinin ortaya çıkması için tatilin süresi ve tekrarı önemli olabilir. Waxmonsky ve arkadaşları (2019) geriye dönük çalışmalarında klinik uygulamada ilaç tatili yapan ve yapmayan çocuklar arasında takip sonunda boy artışı açısından anlamlı bir fark saptamamıştır.

Düzenli ilaç tedavisi, DEHB tanısı olan çocukların akademik performansında anlamlı iyileşmeler sağlayabilmektedir. Lohr ve arkadaşları (2021) farmakolojik tedavi alan öğrencilerin daha yüksek test başarıları elde ettiklerini ve sınıf içi istenmeyen davranışlarının azaldığını ortaya koymuştur. Bununla birlikte ilaç tatili uygulamasının okul dönemi içinde yapılması, dikkat süreçlerini ve öğrenme performansını olumsuz etkileyebilmektedir. İlacın kesildiği çocuklarda sınıf içi dikkat testlerinde belirgin performans düşüşü gözlenmiştir. Öte yandan, tatillerin akademik yıl dışında, örneğin hafta sonlarında planlanması durumunda bu olumsuz etkinin en aza indiği, pazartesi günü yapılan değerlendirmelerde, hafta sonu kısa süreli ilaç aralarının okul başarısı üzerinde anlamlı bir farklılık yaratmadığı bildirilmiştir.

Yaş gruplarına göre yapılan çalışmalarda (Lohr vd., 2021), çocukluk döneminde farmakolojik tedavilerde uygulanan ilaç tatillerinin genellikle yalnızca yaz tatili gibi uzun ara dönemlerle sınırlı kalmasını önermiştir. Bunun başlıca nedeni, tedavinin kesilmesini takiben dikkat eksikliği, hiperaktivite ve dürtüsellik gibi semptomların kısa sürede belirgin şekilde geri dönmesi ve çocuğun bu durumu yönetmekte güçlük yaşamasıdır. Ergenlik döneminde ise semptomların şiddeti bazı olgularda kısmen azalabilmekte, ayrıca genç bireylerin yıllar içerisinde geliştirdikleri başa çıkma stratejileri günlük işlevsellik üzerinde koruyucu bir etki yaratabilmektedir.

Mevcut kılavuzlar, bir yıldan uzun süredir farmakolojik tedavi almakta olan DEHB tanılı çocuklarda, uygun klinik koşullar sağlandığında hekim ve ailenin ortak kararıyla ilaç kesme denemesi yapılabileceğini belirtmektedir (Lohr vd., 2021). Bu karar sürecinde çocuğun yaşının, semptom şiddetinin, tedaviye bağlı yan etkilerin ve ebeveyn tercihleri ile beklentilerinin dikkate alınması gerektiği vurgulanmaktadır (Taşkan vd., 2024).

Psikostimülanlarda ilaç tatilleri, her çocuk için rutin olarak uygulanması gereken standart bir yöntem olmadığı gibi mutlak biçimde kaçınılması gereken bir yaklaşım da değildir. Doğru hasta grubunda, uygun zamanlama ve yakından klinik izlem koşullarında ilaç tatili yararlı sonuçlar doğurabilir. Ancak yetersiz takip ile durumunda, akademik başarıda düşüşe veya davranışsal sorunlarda artışa neden olabilir (Kinda ve Parastou 2018). Bu nedenle ilaç tatili, bireyselleştirilmiş bir tedavi planı olarak değerlendirilmelidir.

Sonuç

İlaç tatili uygulamaları bazı hastalarda yan etkilerin hafifletilmesi ve tedavi gereksiniminin yeniden değerlendirilmesi açısından avantajlı olabilir. Ancak bu süreçlerde tedavi etkinliğinde azalma, relaps ve çekilme gibi önemli riskler de vardır. Özellikle antipsikotik ve duygudurum düzenleyici tedavilerin kesilmesi relaps riskini önemli ölçüde yükseltmektedir (Ostuzzi vd., 2022). Antidepresanlarda ise sınırlı sayıda çalışma, kısa süreli tatillerin (özellikle SSRI tedavisinde) cinsel yan etkileri iyileştirebileceğini göstermiştir (Alipour-Kivi vd., 2024). Psikostimülan tatilleri, yan etki kontrolü açısından faydalı olabilir ancak bu süreç dikkatle planlanmalıdır (Kinda ve Parastou 2018). İlaç tatili kararı hastanın klinik durumu, tedavi süresi ve yan etkiler göz önünde bulundurularak bireysel olarak verilmelidir; genel olarak geniş hasta grupları yerine belirli ihtiyaçları olan vakalarda düşünülmesi uygundur.

Kaynaklar

Alipour-Kivi, A., Eissazade, N., Shariat, S. V., Salehian, R., Soraya, S., Askari, S., et al. (2024). The effect of drug holidays on sexual dysfunction in men treated with selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) other than fluoxetine: an 8-week open-label randomized clinical trial. *BMC Psychiatry*, 24(1), 67. <https://doi.org/10.1186/s12888-024-05507-7>

- American Psychiatric Association. (2010). Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder (3rd ed.). *American Journal of Psychiatry*, 167(10 Suppl), 1–152.
- Baldessarini, R. J., Tondo, L., Faedda, G. L., Suppes, T. R., Floris, G., & Ruda, N. (1996). Effects of the rate of discontinuing lithium maintenance treatment in bipolar disorders. *Journal of Clinical Psychiatry*, 57(10), 441–448. <https://doi.org/10.4088/jcp.v57n1001>
- Gitlin, M., Nuechterlein, K., Subotnik, K. L., Ventura, J., Mintz, J., Fogelson, D. L., & Aravagiri, M. (2001). Clinical outcome following neuroleptic discontinuation in patients with remitted recent-onset schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 158(11), 1835–1842. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.158.11.1835>
- Handelman, K., & Sumiya, F. (2022). Tolerance to stimulant medication for attention deficit hyperactivity disorder: Literature review and case report. *Brain Sciences*, 12(8), 959. <https://doi.org/10.3390/brainsci12080959>
- Herings, R. M., & Erkens, J. A. (2003). Increased suicide attempt rate among patients interrupting use of atypical antipsychotics. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 12(5), 423–424. <https://doi.org/10.1002/pds.837>
- Higgins, A., Nash, M., & Lynch, A. M. (2010). Antidepressant-associated sexual dysfunction: Impact, effects, and treatment. *Drug, Healthcare and Patient Safety*, 141–150. <https://doi.org/10.2147/dhps.s7634>
- Ibrahim, K., & Donyai, P. (2015). Drug holidays from ADHD medication: International experience over the past four decades. *Journal of Attention Disorders*, 19(7), 551–568. <https://doi.org/10.1177/1087054714548035>
- Kishi, T., Ikuta, T., Matsui, Y., Inada, K., Matsuda, Y., Mishima, K., & Iwata, N. (2019). Effect of discontinuation v. maintenance of antipsychotic medication on relapse rates in patients with remitted/stable first-episode psychosis: A meta-analysis. *Psychological Medicine*, 49(5), 772–779. <https://doi.org/10.1017/s0033291718001393>
- Klein, R. G., Landa, B., & Mattes, Klein, D.F. (1988). Methylphenidate and growth in hyperactive children: A controlled withdrawal study. *Archives of General Psychiatry*, 45(12), 1127–1130. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1988.01800360075011>
- Kovich, H., Kim, W., & Quaste, A. M. (2023). Pharmacologic treatment of depression. *American Family Physician*, 107(2), 173–181.
- Kupka, R., Regeer, E., Van Bergen, A., Tondo, L., & Bauer, M. (2024). Lithium-discontinuation-induced treatment refractoriness revisited. *International Journal of Bipolar Disorders*, 12(1), 17. <https://doi.org/10.1186/s40345-024-00339-6>
- Lalegani, E., Eissazade, N., Shalbafan, M., Salehian, R., Shariat, S. V., Askari, S., Orsolini, L., & Soraya, S. (2023). Safety and efficacy of drug holidays for women with sexual dysfunction induced by selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) other than fluoxetine: An open-label randomized clinical trial. *Brain Sciences*, 13(10), 1397. <https://doi.org/10.3390/brainsci13101397>
- Leucht, S., Tardy, M., Komossa, K., Heres, S., Kissling, W., Salanti, G., & Davis, J. M. (2012). Antipsychotic drugs versus placebo for relapse prevention in schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. *The Lancet*, 379(9831), 2063–2071. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(12\)60239-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(12)60239-6)
- Lohr, W. D., Wanta, J. W., Baker, M., Grudnikoff, E., Morgan, W., Chhabra, D., et al. (2021). Intentional discontinuation of psychostimulants used to treat ADHD in youth: A review and analysis. *Frontiers in Psychiatry*, 12, 642798. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.642798>
- Lorenz, T., Rullo, J., & Faubion, S. (2016). Antidepressant-induced female sexual dysfunction. *Mayo Clinic Proceedings*, 91(9), 1280–1286. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2016.04.033>
- Moncrieff, J., Crellin, N. E., Stansfeld, J., Cooper, R. E., Marston, L., Freemantle, N., et al. (2023). Antipsychotic dose reduction and discontinuation versus maintenance treatment in people with schizophrenia and other recurrent psychotic disorders in England (the RADAR trial): An open, parallel-group, randomised controlled trial. *The Lancet Psychiatry*, 10(11), 848–859. [https://doi.org/10.1016/s2215-0366\(23\)00258-4](https://doi.org/10.1016/s2215-0366(23)00258-4)
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE). (2022). Depression in adults: Treatment and management. London: NICE.
- Nemeth, A., Arato, M., & Treuer, T. (1996). Treatment of fluvoxamine-induced anorgasmia with a partial drug holiday. *American Journal of Psychiatry*, 153(10), 1365–1365. <https://doi.org/10.1176/ajp.153.10.1365a>
- Noack, C. H., & Trautner, E. M. (1951). The lithium treatment of maniacal psychosis. *Medical Journal of Australia*, 2(7), 219–222. <https://doi.org/10.5694/j.1326-5377.1951.tb68249.x>
- Ostuzzi, G., Vita, G., Bertolini, F., Tedeschi, F., De Luca, B., Gastaldon, C., et al. (2022). Continuing, reducing, switching, or stopping antipsychotics in individuals with schizophrenia-spectrum disorders who are clinically stable: A systematic review and network meta-analysis. *The Lancet Psychiatry*, 9(8), 614–624. [https://doi.org/10.1016/s2215-0366\(22\)00158-4](https://doi.org/10.1016/s2215-0366(22)00158-4)
- Pilhatsch, M., Glenn, T., Rasgon, N., Alda, M., Sagduyu, K., Grof, P., & Bauer, M. (2018). Regularity of self-reported daily dosage of mood stabilizers and antipsychotics in patients with bipolar disorder. *International Journal of Bipolar Disorders*, 6(1), 10. <https://doi.org/10.1186/s40345-018-0118-8>
- Qureshi, M. M., & Young, A. H. (2021). Hamlet's augury: How to manage discontinuation of mood stabilizers in bipolar disorder. *Therapeutic Advances in Psychopharmacology*, 15(11). <https://doi.org/10.1177/20451253211000612>
- Rothschild, A. J. (1995). Selective serotonin reuptake inhibitor-induced sexual dysfunction: Efficacy of a drug holiday. *American Journal of Psychiatry*, 152(10), 1514–1516. <https://doi.org/10.1176/ajp.152.10.1514>

- Suppes, T., Baldessarini, R. J., Faedda, G. L., & Tohen, M. (1991). Risk of recurrence following discontinuation of lithium treatment in bipolar disorder. *Archives of General Psychiatry*, 48(12), 1082–1088. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1991.01810360046007>
- Taşkan, M., Tufan, A. E., Öztürk, Y., Kesikbaş, B. B., İmrek, Y., Akıncı, B., Koçak, G., et al. (2024). Drug holidays may attenuate beneficial effects of treatment on emotion regulation and recognition among children with ADHD: A single-center, prospective study. *Psychiatry and Clinical Psychopharmacology*, 34(4), 285–293. <https://doi.org/10.5152/pcp.2024.24862>
- Turan, S., Ermiş, Ç., Pereira-Sanchez, V., Tunctürk, M., & Pekcanlar, A. A. (2021). ADHD and drug holidays: Effects on anthropometric changes during methylphenidate treatment. *Psychopharmacology Bulletin*, 51(3), 10.
- Vinkers, C. H., Kupka, R. W., Penninx, B. W., Ruhé, H. G., Van Gaalen, J. M., Van Haaren, P. C., et al. (2024). Discontinuation of psychotropic medication: A synthesis of evidence across medication classes. *Molecular Psychiatry*, 29(8), 2575–2586. <https://doi.org/10.1038/s41380-024-02445-4>
- Ward, A., Ishak, K., Proskorovsky, I., & Caro, J. (2006). Compliance with refilling prescriptions for atypical antipsychotic agents and its association with the risks for hospitalization, suicide, and death in patients with schizophrenia in Quebec and Saskatchewan: A retrospective database study. *Clinical Therapeutics*, 28(11), 1912–1921. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2006.11.002>
- Waxmonsky, J. G., Pelham, W. E., Campa, A., Waschbusch, D. A., Li, T., Marshall, R., et al. (2020). A randomized controlled trial of interventions for growth suppression in children with attention-deficit/hyperactivity disorder treated with central nervous system stimulants. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 59(12), 1330–1341. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2019.08.472>
- Wunderink, L., Nieboer, R., Wiersma, D., Sytema, S., & Nienhuis, F. (2013). Recovery in remitted first-episode psychosis at 7 years of follow-up of an early dose reduction/discontinuation or maintenance treatment strategy. *Schizophrenia Research*, 70(9), 913–920.
- Zipursky, R. B., Menezes, N. M., & Streiner, D. L. (2014). Risk of symptom recurrence with medication discontinuation in first-episode psychosis: A systematic review. *Schizophrenia Research*, 152(2–3), 408–414. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2013.08.001>

Yazar Katkıları: Tüm yazarlar ICMJE'in bir yazarda bulunmasını önerdiği tüm ölçütleri karşılamışlardır

Etik Onay: Bu yazı derleme çalışması olduğu için Etik Kuruldan onaya gerek yoktur.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir

Author Contributions: All authors met criteria recommended by ICMJE for being an author

Ethical Approval: No ethical approval is required for this review article.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Conflict of Interest: The authors have declared that there is no conflict of interest.

Financial Disclosure: Authors declared no financial support.