



T.C.

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI

ANABİLİM DALI

**AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ HASTANESİ PSİKİYATRİ
POLİKLİNİĞİNE BAŞVURAN KLOZAPİN KULLANAN
ŞİZOFRENİ HASTALARININ SOSYODEMOGRAFİK
DEĞİŞKENLERİNİN, KLİNİK ÖZELLİKLERİNİN VE
LABORATUAR BULGULARININ İNCELENMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Bukhbat BYAMBADORJ

T.C.

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ HASTANESİ PSİKİYATRİ POLİKLİNİĞİNE

BAŞVURAN KLOZAPİN KULLANAN ŞİZOFRENİ HASTALARININ

SOSYODEMOGRAFİK DEĞİŞKENLERİNİN, KLİNİK

ÖZELLİKLERİNİN VE LABORATUAR BULGULARININ

İNCELENMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Bukhbat BYAMBADORJ

TEZ DANIŞMANI : Doç. Dr. Burak KULAKSIZOĞLU

Antalya,2021

TEŞEKKÜR...

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi, deneyim ve becerilerini benden esirgemeyen başta tez danışmanım Doç. Dr. Burak KULAKSIZOĞLU olmak üzere, değerli hocalarım Öğr. Üyesi Buket CİNEMRE'ye, Öğr. Gör. Dr. Ali ERDOĞAN'a, Doç. Dr. Mehmet ERYILMAZ'a, Prof. Dr. Özge BAYSAL'a, Dr. Dr. Öğr. Üyesi Özmen METİN'e, Prof. Dr. Murat KULOĞLU'na ,

Asistanlık hayatım boyunca birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum asistanlar, psikologlar, hemşireler, tıbbi sekreterler ve diğer hastane personeline

Asistanlık süresince her zaman desteğini yanımda hissettiğim eş kıdemli arkadaşım Mert Sinan BİNGÖL'e, Tuğçe ve eşi Ramazan BIDI'ya, Selcuk ve eşi Güney DALYAN'a teşekkür ederim.

Her zaman yanımda olan aileme, dostlarıma ve üzerimde emeği geçen herkese sonsuz teşekkür ederim.

Dr.Bukhbat BYAMBADORJ

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
İçindekiler.....	ii
Kısaltmalar Dizini	iv
Tablolar Dizini.....	v
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	
2.1.ŞİZOFRENİ	
2.1.1 TANIMI	4
2.1.2 TARİHÇESİ.....	4
2.1.3 TANI KRİTERLERİ	6
2.1.4 ETİYOLOJİ.....	7
2.1.4.1 GENETİK ETKENLER	7
2.1.4.2 NÖROKİMYASAL ETKENLER.....	9
2.1.4.3 PRE-NATAL ENFEKSİYONLAR, İMMÜNİTE.....	12
2.1.4.4 NÖROGELİŞİMSEL HİPOTEZ.....	12
2.1.4.5 NÖRODEJENERATİF HİPOTEZ.....	13
2.1.4.6 PSİKOSOSYAL HİPOTEZİ.....	13
2.1.5 GİRİŞ VE SONLANIM	14
2.1.6 TEDAVİ.....	15
2.1.7 TEDAVİYE DİRENÇLİ ŞİZOFRENİ.....	16

2.2 KLOZAPİN

2.2.1 KLOZAPİN TARİHÇESİ.....	17
2.2.2 FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER VE MEKANİZMA	18
2.2.3 ENDİKASYON, ETKİNLİK VE YAN ETKİSİ	19

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ÖRNEKLEMİN OLUŞTURULMASI	21
3.2. VERİ TOPLAMA ARAÇLARI	
3.2.1. RETROSPEKTİF HASTA VERİSİ FORMU	22
3.2.2. POZİTİF VE NEGATİF SENDROM ÖLÇEĞİ.....	22
3.3. YÖNTEM	23
3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	23

4. BULGULAR	24
5. TARTIŞMA	41
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	46
7. ÖZET	49
8. ABSTRACT	50
9. KAYNAKLAR	51

EKLER

Ek 1. Retrospektif hasta veri kayıt formu.....	60
Ek 2. PANSS : Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği.....	65
Ek 3. Akdeniz Üniversitesi Tıp fakültesi Etik Kurul Onayı.....	67

KISALTMALAR DİZİNİ

APA	: Amerikan psikiyatri birliği
PANSS	: Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği
5HT	: Serotonin
GABA	: Gaba Amino Butirik Asit
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
FDA	: Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
SDA	: Serotonin Dopamin Antagonisti
DSM	: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
EKT	: Elektro Konvülsif Tedavi
GABA	: Gama-AminoBütirik Asit
ICD-10	: International Statistical Classification of Diseases
NMDA	: N-metil-D-aspartat reseptörü
TMS	: Transkraniyal manyetik stimölasyon

TABLO DİZİNİ

Sayfa

Çizelge 4.1. Hastalara ait bazı sosyo-demografik ve klinik özellikler	24
Çizelge 4.2. Hastalığın seyri ile ilgili özellikler	26
Çizelge 4.3. Hastaların ailelerine ait bazı tanımlayıcı özellikler	28
Çizelge 4.4. Hastaların Klorzapin kullanımına ilişkin tanımlayıcı özellikleri	32
Çizelge 4.5. Hastalara ait boy, kilo, bel çevresi, VKİ, nabız, Sistolik ve Diastolik tansiyon değerleri ile bazı tam kan ve rutin kan parametreleri	33
Çizelge 4.6. Pozitif ve Negatif Sendrom (PANNS) Ölçeği toplam puan ve pozitif belirtiler alt ölçeği, negatif belirtiler alt ölçeği ve genel psikopatoloji alt ölçeği ortanca puanları	34
Çizelge 4.7. Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (PANNS) toplam puan ve pozitif belirtiler alt ölçeği, negatif belirtiler alt ölçeği ve genel psikopatoloji alt ölçeği puanlarının bazı demografik ve klinik parametrelere göre karşılaştırılması	36
Çizelge 4.8. Suisit öyküsü varlığına göre Klorzapin dozu, süresi ve PANNS ölçek puanlarının karşılaştırılması	39
Çizelge 4.9. Yaş, Klorzapin dozu, Klorzapin süresi, PANNS ölçek puanları arasındaki doğrusal ilişki (korelasyon)	40

1. GİRİŞ VE AMAÇ

“ Şizofreni hem yaygınlığı hem de genç yaşta ortaya çıkarak kişinin hayatında yol açtığı kayıplar açısından önemli bir halk sağlığı sorunudur”(1). Şizofreniye özgü belirtiler bilişsel, davranışsal ve duygusal işlev bozuklukları kapsamında ortaya çıkar, ancak hiçbir tek belirti bu bozukluk için tek başına tanı koydurmaz (2). Hastalığın temel semptomları, sanrılar, varsanılar, dezorganize konuşma ve davranış, uygunsuz duygulanım, bilişsel kayıplar ve psikososyal işlevsellikte bozulmadır.

Serotonin-dopamin antagonisti olan klozapin atipik antipsikotiklerin prototipi olarak görülür. Klozapin diğer antipsikotik ilaçlar başarısız olduğunda etkili olduğu gösterilen tek atipik antipsikotiktir ve bu yüzden şizofrenide etkililik açısından “altın standarttır” (3). NICE Kılavuzu, sırasıyla en az iki antipsikotik (en az biri atipik olmalı) tedavisine yeterli yanıt vermeyen hastalarda klozapin önermektedir (4).

Türkiye’de şizofreni hastalarında klozapin kullanımının klinik düzelmede oldukça etkin olduğu, pozitif ve negatif semptomlar üzerine olumlu etkileri olduğunu gösteren pek çok çalışma yapılmıştır (5, 6). Bununla beraber klozapinin hematolojik, endokrinolojik ve kardiyolojik sistem başta olmak üzere birçok sistem üzerinde yan etkisi bulunmaktadır.

Klozapin hematolojik sistem üzerinde farklı kan diskrazilerine neden olmakla birlikte sıklıkla görülen ve en çok bilineni nötropeni ve agranülositozdur. Nötropeni nötrofil sayısının 500- 1500/mm³ arasında olması, agranülositoz ise nötrofil sayısının 500/mm³’ün altına düşmesi olarak tanımlanmaktadır (7). Agranülositoz %0,8, nötropeni %2,7 oranında görülmektedir (8). Sıklıkla klozapin tedavisinin 6-18 haftaları arasında görülmekte, tedavinin birinci yılından sonra nadiren saptanmaktadır (9). Bu nedenle lökosit sayımı ilk 18 haftada haftada bir, daha sonra ayda bir yapılmaktadır. Yan etki dozdan bağımsız olarak ortaya çıkmaktadır.

Klozapin kullanımı ayrıca kilo alma, metabolik sendrom ve dislipidemi ile ilişkilendirilmektedir. Bununla beraber serum trigliserit seviyesindeki artışların klozapin tedavisine iyi yanıtla ilişkilendirildiği çalışmalar da bulunmaktadır (10). Yan etkiler, tedavi yanıtı gibi durumların takibi açısından klozapin kullanan hastalarda hemogram, biyokimya gibi laboratuvar bulgularının sık takibi gerekmektedir.

Klinik özellikler ve sosyodemografik değişkenler de klozapin tedavisine başlama ve takibini sürdürme açısından önemlidir. Klinik özelliklerin klozapin tedavi yanıtına etkisinin araştırıldığı bir meta analizin sonuçlarında genç yaşta olmanın, negatif semptomların az olmasının ve paranoid tip şizofreninin klozapine iyi yanıt verdiği saptanmıştır (11). Başka bir çalışmada ise hastalığın geç yaşta başlaması ve negatif semptomların şiddetli olması tedaviye yanıt için olumlu özellikler olarak gösterilmiştir (12).

Cinsiyetin klozapin tedavisine yanıtla ilişkisi hakkında yapılmış bir çok çalışma bulunmaktadır. Bazı çalışmalarda erkek ve kadın cinsiyet arasında yanıtla ilgili bir fark saptanmamışken , Lieberman ve arkadaşları yaptıkları çalışmada kadın cinsiyetin tedaviye zayıf yanıtla ilişkisi olduğunu söylemişlerdir (13). Usall ve arkadaşları ise kadın cinsiyette olmanın tedavi yanıtını olumlu etkilediğini belirtmişlerdir (14).

Klozapin tedaviye dirençli şizofrenide kullanıldığı için hastalar klozapin kullanımı öncesinde bir çok farklı antipsikotik kullanabilmekte ve tedavileri için yatış sıklığında ve sürelerinde uzama olabilmektedir. Nielsen ve arkadaşları yaptıkları çalışma sonucunda klozapin kullanımı öncesinde antipsikotik kullanım sayısı ve hastanede yatış sayısının fazla olmasının tedavi yanıtını olumsuz etkilediğini belirtmişlerdir (15).

Klozapin kullanan hastalarda sosyodemografik değişkenlerin , klinik özelliklerin ve laboratuvar ve görüntüleme bulgularının değerlendirilmesinin ilaca bağlı yan etkilerin saptanmasında ve tedaviye yanıtın öngörülmesinde yol gösterici olacağı düşünülmektedir.

Bu amaçla Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları A.B.D'ye bağlı yataklı ve ayaktan hizmet birimlerinde son beş yıllık dönem içinde (2016-2021) DSM-5 tanı ölçütlerine göre Şizofreni tanısıyla izlenen ve halen klozapin kullanmakta olan hastaların tıbbi kayıtları geriye dönük olarak gözden geçirilecek ve yukarıda belirtilen başlıklara ait verilerle hastanın şu anki hastalık şiddeti ile ilişkisi analiz edilecektir.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. ŞİZOFRENİ :

2.1.1 TANIMI :

Şizofreni erken yetişkinlik döneminde başlayan, insanın düşünce yapısı, algılama yetisi, bilişsel yetenekleri, duygulanım ve davranış biçimlerinin değişikliğine neden olan, kişinin işlevselliği veya üretkenliği, toplum içinde insanlar arası ilişkilerini olumsuz yönde etkileyen, kronik gidişli, seyri heterojen yapıda olan ruhsal bir bozukluktur (1).

Tıbbi bilim dalları , genetik ,sinirbilimi, teknoloji, , beyin görüntüleme, nöropatoloji, nörokimya, gelişimi hızlı ilerlemekte olan bu çağda bile multidispliner olarak tam açıklanmamış, ruh sağlığı çalışanları için en uğraştıran, zorlayıcı ruhsal bozukluk olmaya devam etmektedir. Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO),bu hastalığın erken mortalite ve yetiyitimi yönünden tüm tıbbi hastalıklar arasında beşinci sırada yer aldığını açıklaması “şizofreni”nin önemini bir kez daha vurgulamıştır (14).

Ruhsal hastalıklar içinde belki de “adı” en ürkütücü olan klinik tanı şizofrenidir. Bu durumda şizofreninin semptomları ve klinik seyrinden öte, toplum tarafından damgalanmada (stigmatizasyon) çok önemli rolü vardı. Damgalanma sadece hastaları değil hasta yakınlarını ve ruh çalışanlarını da olumsuz yönde etkilemektedir. Damgalanma ayrımcılığa yol açarak , şizofreni tanısı konmuş hastaların iş bulmak, ,kendilerini ifade etmek, kişilerarası ilişkilerde güçlük çekmek gibi günlük hayatı zorlayan sorunlara neden olmaktadır (15).

2.1.2 TARİHÇESİ:

Şizofreni tarihi insanoğlunun tarihi kadar eskiye uzanmaktadır. Eski çağ Sanskritçe, M.Ö 1400 yıllarından kalma Hint Ayur Veda metinlerinde, eski Çince metinlerde, Hipokrat okuluna bağlı eski Yunan hekimlerin yazılarında, M.S birinci yüzyılda Kapadokyalı Soranos ve Areteus tarafından yazılan eserlerde, Yunanlı Aristo, Eflatun, eski Romalı Aescapiades, Soranus, Celsus, Cicero, Bergamalı Galenos gibi dönemin düşünür ve hekimlerince şizofreniye benzeyen belirtileri tanımlanmış eserler mevcuttur (16)(17).

Orta çağda özellikle Avrupa'da olmak üzere dünyanın bir çok yerinde şizofreni hastaları lanetlenmiş, şeytanın esiri, içine şeytan kaçmış, şeytana tutulmuş, kötü ruhlarla teslim olmuş gibi tabirlerle nitelendirilmişler, insanlık dışı sert ölümcül yöntemlerle tedavi edilmeye çalışılmışlardır (1).

17. yüzyılda Willis'in, 18. Yüzyılda Philippe Pinel'in (ruh hastaları zincirden kurtaran hekim olarak bilinen ruh hekimi), 19. Yüzyılda, Benedict Augustin Morel , İngiltere'de John Haslam (günümüzde hala bazı İngiliz psikiyatristler, şizofreniyi Pinel-Haslam hastalığı olarak da nitelendirmektedir) ,Alman Karl Kahlbum, Ewold Hecker gibi dönemin ruh hekimlerinin bu hastalığı az çok tanıdıkları ve önemli tanımlamalar yaptıklarına dair yazılar vardır (18)(19) (20).

Modern şizofreni kavramı ilk olarak 1896 Alman psikiyatrist Emil Kraepelin tarafından oluşturulmuştur. Kraepelin, ciddi ruh bozukluklarını 'manik depresif akıl hastalığı' ve 'dementia praecox' diye iki ana gruba ayırmıştır. (psikoz ve nevroz sınıflamasının önemi günümüzde halen devam etmektedir (21) (22).

İlk kez “Şizofreni” terimi (Yunancada zihin bölünmesi veya yarılması anlamına gelen) 1911 yılında İsviçreli ruh hekimi olan Eugen Bleuler tarafından literatüre kazandırılmıştır. Bu terim ruh hekimleri tarafından benimsenerek 'dementia praecox'un yerini almıştır (23). Kraepelin; Dementia Praecox olarak tanımladığı bozukluğun erken yaşta başlamasını ve bunama ile sonuçlanmasının da zorunlu olmadığını vurgulamıştır. Bleuler'e göre şizofrenide önemli olan hastaların çağrışımlarında ve algılarında bozukluk olması, diğer belirtilerin buna sekonder olarak gelişmesidir (1)(24).

Bleuler'in şizofreni hastalığı için tanımladığı 4A temel semptomları:

-Autizm, Affect, Ambivalans, Assosiasyon

Varsanı ve sanrıların ise sekonder semptom olduğunu vurgulamıştır (22)(18).

1959 yılında Alman ruh hekimi Kurt Schneider, organik beyin hastalığı tespit edilmediği durumlarda, şizofreni tanısı konulması için 'Birinci sıra belirtiler' olarak adlandırılan belirtilerin listesini hazırlamıştır (25).

2.1.3 TANI KRİTERLERİ:

Günümüzde 2013 yılında en son güncellenmiş olan Zihinsel Bozuklukların Teşhis ve İstatistikleri El Kitabı' (DSM-5) tarafından belirlenen tanı ölçütleri kullanılmaktadır (26)(27). DSM-V'te yer alan şizofreni tanı ölçütleri aşağıda yer almaktadır (APA, 2013).

A. Aşağıdaki belirtilerden ikisinden (ya da daha çoğundan) her biri, bir aylık (ya

da başarı ile tedavi edilmişse daha kısa) bir sürenin önemli bir kesiminde

bulunur. Bunlardan en az birinin 1,2 ya da 3 olması gerekir.

1. Sanrılar

2. Varsanılar

3. Dezorganize konuşma

4. İleri derecede dezorganize ya da katatonik davranış

5. Negatif belirtiler

B. İş, okul, kişilerarası ilişkiler ya da özbakım gibi alanlarda bir ya da birden çok ana alanda işlevselliği belirgin düzeyde bozulmuştur.

C. Bu bozukluğun belirtileri en az 6 ay sürmeli. Bu sürenin en az bir aylık dönemi, A tanı kriterlerine de uymalıdır.

D. Şizoafektif bozukluk ya da psikoz özellikleri gösteren depresyon ve bipolar bozukluk dışlanır.

E. Bu bozukluk, bir maddenin ya da başka bir sağlık durumunun fizyolojiyle ilgili etkilerine bağlanamaz.

F. Otizm spektrumu kapsamında bir bozukluk ya da çocuklukta bir iletişim bozukluğu öyküsü varsa, şizofreni tanısı konulabilmesi için gerekli diğer belirtilerin yanı sıra belirgin sanrılar ya da varsanılar da en az bir aylık bir süreyle varsa, ayrıca şizofreni tanısı da konur (APA, 2013).

2.1.4 ETİYOLOJİ

Kraepelin ve Bleuler'den beri “ şizofreni bir organik beyin bozukluğu olarak görülmeye başlanmıştır. Hastalık semptomlarının, klinik gidişatı ve farmakolojik tedaviye cevabı hastadan hastaya değişkenlik göstermesi nedeniyle şizofreninin tek bir bozukluktan çok bir sendrom kümesi veya spektrum bozukluğu” olabileceği hakkında görüş birliğine varıldı.

Şizofreni etyolojisi hala bütün yönleriyle aydınlatılmamış ruhsal bir bozukluktur. Şizofreniye yatkın zihinsel yapının oluşumunda birden çok faktörün aynı anda rol oynayabileceğine dair görüş kabul edilmeye devam etmektedir.(28) Günümüzde yaygın olarak kabul gördüğü iki vuruş hipotezine göre; bozukluk gelişimin erken evrelerinde genetik ya da çevresel faktörlerle beyin gelişimi bozulmakta, bu bozukluk birey için hastalığa yatkınlığı arttırmakta, hayatın sonraki çağlarında kişinin zorlantılı bir çevresel etkiyle (stres- yatkınlık modeli) karşılaşması üzerine hastalık belirtileri gelişebilmektedir (29)(30). Beyindeki bir çok nöron tiplerinin, nörotransmitter düzeneklerinin bozukluğu, beyin çeşitli işlevlerine etki ettiği olası nedenlerdir (22). Aşağıda şizofreni etyolojisinde önemli rol oynadığı düşünülen olası faktörler, mekanizmalar ve nedenlerden bahsedilmiştir (31)(32).

2.1.4.1 GENETİK ETKENLER

Aile, evlat edinme ve ikiz gibi genetik temelli çalışmaların sonucunda elde edilen veriler şizofreni etyolojisinde kalıtımın çok önemli olduğunu bir daha vurgulamıştır. Toplumda yaklaşık %1 olan şizofreni prevelansı:

- anne yada babalarından birinde hastalığı olan çocuklarda %12 (genel nüfusa göre 10 kat) ,
- ebeveynin her ikisi şizofreni olan çocuklarda %40,
- ikiz olmayan kardeşlerde %8,
- dizigot ikizlerde %12,
- monozigot ikizlerde %47 gibi yüksek oranlar bildirilmiştir (31)(32).

Şizofreninin genetik ve çevresel faktörlerin rolünü anlamak için evlat edinme araştırmaları çok önem taşımaktadır. Şimdiye kadar çok az sayıda evlat edinme çalışması mevcuttur. Evlat edinilmiş monozigot ikiz çalışmalarında, anne babaların şizofreni olan aileden evlatlık alan şizofreni olmayan aileler tarafından yetiştirilen ikizlerin, biyolojik ebeveyni (şizofreni olan) tarafından yetiştirilen ikiz kardeşleri ile aynı bozukluk oranlarına sahip oldukları gösterilmiştir (1).

Başka bir çalışmada şizofreni olan anne babaların çocukları, kontrol grubu olarak (şizofreni olmayan) anne babaların evlat edinilmiş çocuklarıyla karşılaştırılmıştır. Biyolojik anne babası şizofreni olan başka bir aile tarafından yetiştirilmiş çocuklarda şizofreni spektrum bozukluklarının görülme sıklığı, öz anne babası şizofreni olmayan (kontrol grubu) ve evlat edinilerek farklı bir ailede yetiştiren çocuklara göre daha yüksek çıkmıştır.

Bu iki çalışmadaki veriler genetik faktörlerin, çevresel etkenlerden daha baskın olduğu izlenimini oluşturmaktadır (34) Moleküler genetik çalışmaları sonucunda şizofrenideki genetik kalıtımın temel Mendelian kalıtım yasasına uymadığını, farklı alleldeki genlerin biriktirici etkisinin daha yüksek ihtimal bir kalıtım şekli olduğunu göstermiştir (33).

Son çalışmalarla belli kromozom bölgeleri üzerinde önemli ölçüde etki eden genlerle ilişkin tekrarlayan veriler elde edilmiştir (32). Prenatal ve postpartum beynin nörogelişimsel prosesindeki anormallik ve bozukluk, ilerleyen zamanlarda ergenlik veya erken erişkinlikte patolojik nöronal olaylara sebep olabilmektedir. Nörodejenerasyona yol açtığı varsayılan fizyopatolojik süreçler:

- Dopamin'e aşırı duyarlılık gelişmesi
- Prefrontal kortekste dopamin sistemindeki bozukluk
- Subkortikal kortekste dopamin aktivasyonunun artması
- (NMDA) reseptör işlev azlığı ve ekzitotoksitesisi,
- Piramidal sinir hücrelerin (GABA) interferonları tarafından inhibisyonunda azalma
- Ventral striatum, hipokampus ve dorsolateralprefrontal korteks, arasındaki interaksiyonun, dopaminerjik sistemin düzensizlikle birlikte hastalığın oluşumuna katkı sağladığı düşünülmektedir

Araknoid ve septal kistler Akvaduktus daralması, sulkuslarda veya ventriküllerdeki genişleme, corpus callosum genişlemesi, beyin hacminde ve özellikle frontal lob, hipokampus, amigdala ve parahipokampal girus hacminde azalma, normal beyin asimetrisi gibi anatomik anomalilere şizofreni hastalarında daha sık rastlanmaktadır.

Çalışmalarda şizofreni yatkınlığını arttırdığı düşünülen genlerin; 1q, 2q, 5q, 6p, 8p, 10p, 13q, 15q, 18q, 22q kromozomlarında şizofreni aday bölgeleri, nöroregülin-1, disbindin, prolin dehidrogenaz ve katekolamin-O-metiltransferaz gen bölgeleri olduğuna dair güçlü kanıtlar tespit edilmiştir (35).

2.1.4.2 NÖROKİMYASAL ETKENLER

- Dopamin Varsayımı

Dopamin, kimyasal yönden yapısı adrenaline benzerlik gösteren, kaudat çekirdekler ve hipotalamusta, arkuat merkezi ve periferik sinir sisteminin değişik bölgelerinde sentezlenen, hareketin denetimi, zevk ve acı duyma gibi tepkiler ile ilgili beyin süreçlerinde yer alan önemli bir nörotransmitterdir (1). Günümüzde Dopaminerjik sistemdeki etkinlikte artış olduğu hipotezi şizofreniyle ilgili biyolojik alandaki en tutarlı hipotezdir. Bu görüş; dopamin sistemi üzerinden etki eden antipsikotik ilaçlarla ilgili gözlemlere dayanmaktadır (1). Amfetamin, metilfenidat kokain, levodopa, gibi kimyasalların dopamin sisteminin etkinliğini artırarak şizofreniye benzer psikotik belirtilere yol açtığı ve bu maddelerin şizofrenisi olan hastalara verildiğinde varsanı, sanrı gibidüşünce bozukluklarını artırdıkları gözlemlenmiştir. Bu durum, nörondaki postsinaptik D2 dopamin reseptörlerini bloke eden nöroleptiklerin şizofreni belirtilerini yatıştırması dopamin kuramını desteklemektedir (1). Şizofreni, hastaların beynin kortikal alanlarında dopamin eksikliğinin ve subkortikal alanlarında dopamin fazlalığının, şizofreni etyolojisinin temel nedeni olduğunu varsayan ‘Dopamin Hipotezi’ halen en çok kabul gören hipotez olmaya devam etmektedir (36).

Beyinde ana dopamin sistemi yolaklar:

Mezolimbik dopamin yolağı; Ventral tegmental alandaki (beyin sapı) dopaminerjik nöron somadan başlayarak striatum, amigdala, nücleus accumbens, stria terminalis, gibi beynin limbik alanında yer alan akson ucuna uzanır. Dopamin D2 reseptörlerinden bol miktarda olduğu, işitsel halüsinasyonlar, duygusal davranış, düşünce bozuklukları ve uyarılma kontrolünde bu yolağın önemli rol oynadığı; şizofreninin pozitif semptomlarına bu yolaktaki dopaminerjik hiperaktivitenin neden olduğunu düşünülmektedir Şizofrenide kullanılan antipsikotik ilaçların mezolimbik yolaktaki D2 reseptörlerini bloke etmek suretiyle pozitif psikotik belirtilerin azalttığı kabul görmektedir (38).

Mezokortikal dopamin yolağı; ventral tegmental (beyin sapı) alanından başlayarak singulat, orbitofrontal ve prefrontal kortekse uzanır. Bu yolağın şizofrenide özellikle negatif ve bilişsel semptomlarından sorumlu olduğu düşünülmektedir. Ancak burada mezolimbik dopamin yolun aksine dopamin yetersizliğinin semptomlara sebep olduğudur. Antipsikotik ilaçların dopamin reseptör D2 blokajına ikincil olarak dopamin yetersizliği nedenleriyle yada primer dopamin eksikliği (yolaktaki dopamin inhibisyonu neden olan aşırı serotonin varlığı) negatif belirtilere neden olduğu düşünülmektedir (39).

Nigrostriatal dopamin yolağı; substantia nigra (beyin sapı)dan başlar, striatum ve bazal gangliyonlara uzanır. Bu yolak motor hareketleri kontrol eden

ekstrapiramidal sistemin bir parçasıdır. Nigrostriatal yolaktaki dopamin eksikliği parkinsonizm belirtileri olan rijidite, bradikinezi, tremor, akatizi ve akinezi, ayrıca distoniye yol açar. Bu semptomlarla karakterize durum klinikte ekstra piramidal sendrom (EPS) olarak isimlendirilmiştir (3). Nigrostriatal yolakla ilgili olduğu düşünülen tardiv diskinezinin ise parkinsoniyan belirtilerin aksine hiperkinetik bir durum olduğu ve kronik antipsikotik ilaç kullanımına bağlı dopamin D2 reseptörlerinin aşırı blokajına ikincil olarak ortaya çıkan hipersensitivite kaynaklı olduğu düşünülmektedir (37).

Tüberoinfundibular dopamin yolağı; hipotalamustan hipofiz beze uzanan bir dopamin yolağıdır.

Normal durumlarda aktiftir ve dopamin reseptör aracılığıyla prolaktin (PRL) salınımını inhibisyonuna neden olmaktadır. Antipsikotik ilaç tedavisi neticesinde bu yolaktaki dopamin hipoaktivitesine bağlı olarak fazla PRL salınımı olur ve cinsel işlev bozuklukları, galaktore ve amenoreye sebep olmaktadır (3).

Talamik dopamin yolağı ise son dönemde tanımlanan bir dopamin yolağıdır. Bu yolak ventral mezensafalon, periakvaduktal gri cevher, lateral parabrakial çekirdek ve çeşitli hipotalamik çekirdekler gibi birçok beyin bölgelerinden kaynaklanır. Yolağın uyku-uyanıklığın regülasyonunda rol oynadığı düşünülmektedir fakat araştırmalar devam etmektedir (3).

Şizofreni için temel hipotez olan dopamin hiperaktivitesinin şizofreninin tüm semptomları açıklaması için yeterli verilerin olmaması; mezokortikal dopamin yolaktaki dopamin yetersizliğinin negatif ve bilişsel semptomlara neden olması; D2 reseptör affinitesi düşük olmasına karşın klozapinin en etkili antipsikotik ilaç olması; tipik antipsikotiklerin D2 reseptörlerini bloke etmeleriyle pozitif belirtileri azaltırken negatif belirtileri kötüleştirmeleri; hastaların %20-30'unun antipsikotiklerin oluşturduğu dopamin blokajına dirençli olması gibi nedenler hipotezin tekrar gözden geçirilmesine sebep olmuştur (3). Son dönemlerde dopamin hipotezinin tüm şizofreni hastaları için değil hastaların bir alt grubu için geçerli olduğu düşünülmektedir (3).

Özellikle Crow'un tip 1 ve tip 2 şizofreni alt grupları tanımlamasından sonra dikkat çeken bu yaklaşımda antipsikotiklerin tip 1 şizofrenide daha etkili oldukları ve bu alt grupta dopamin hiperaktivasyonu bulunduğu, tip 2 alt grubundaki hastalarda ise antipsikotiklerin belirtileri ağırlaştırdığı ve bunlarda dopamin hiperaktivasyonundan bahsedilemeyeceği iddia edilmiştir (32)(34).

Serotonin

Serotonin yolları beyin sapındaki medyan ve dorsal rafe çekirdeklerinden korteks, striatal ve limbik alanlara uzanır. Serotonin, esansiyel bir aminoasit olan triptofandan sentezlenir ve 5-hidroksitriptamin (5HT) olarak

bilinir. Serotonin, monoamin oksidaz enzimiyle 5-hidroksi indolik asetik aside (5-HIAA) yıkılır. Fakat, serotonin öncüsü triptofan, serotonin ve yıkım ürünü (5-HIAA) düzeyleri şizofreni hastalarının beyinlerinde kontrol grubuna kıyasla fark bulunmamıştır (1).

Serotonin beyin sapında substantia nigradan gelen dopaminerjik nöronların ateşlemesini, korteks ve striatumda ise dopaminin sinaps aralığına salınımını inhibe eden bir etki gösterir. Serotoninin çeşitli reseptörler (5-HT1-5-HT7) mevcuttur (32). Son dönem yapılan araştırmalar, şizofreninin negatif belirtileriyle serotoninin daha çok ilgili olabileceğini düşünülmüş ve kullanıma giren 5-HT antagonist antipsikotik ilaçların, prefrontal kortekste dopamin miktarını artırması sonucu negatif belirtileri düzeltici etkinliğe sahip olduklarını göstermiştir (22)(3).

Noradrenalin ve GABA

Noradrenalinin diğer nörotransmitter sistemleriyle birlikte şizofrenide önemli rol aldığı düşünülmektedir. GABA beyindeki temel inhibitör nörotransmitterdir ve GABA-A, GABA-B olmak üzere 2 reseptör sistemi üzerinden etkisini gösterir. Şizofrenide :

- Kortikal GABAerjik ara nöronlarda yoğunluğunda azalma,
- Prefrontal kortekste GABA-A reseptör yoğunluğunda artma,

-Hipokampusta GABA geri alım bölgelerinde azalma olarak sıralanabilir. Bu bulgular GABA hücre sayısında ve GABA nörotransmisyonunda azalma ile uyumludur (22)(32).

Glutamat Varsayımı

Glutamat beyinde ana eksitator nörotransmitterdir ve glial hücrelerde aminoasit glutaminden sentezlenir. Glutamat iyonotropik (NMDA, kainat AMPA,) ve metabotropik nöron reseptörler aracılığı ile etki gösterir (1). Glutamerjik piramidal hücreler korteks, talamus ve limbik sistem gibi şizofrenide değişiklik olduğu gösterilmiş olan birçok beyin alanını birbirine bağlayan yolları oluşturmaktadır. Özellikle korteks-beyin sapı glutamat yolağı nörotransmitter salıverilmesinin ana regülatördür düzenleyicisidir ve mezolimbik dopamin yolağı üzerine inhibe etkisi vardır (1)(3).

NMDA reseptör antagonisti olan fensiklidin sağlıklı kişilere verildiğinde, bu reseptörler üzerine etkisi olduğunda, sanrı ve varsanı da içeren şizofreninin pozitif belirtilerine benzer psikotik bir durum oluştuğuna dair çalışmalar yapılmıştır (40). Bu durum şizofrenide pozitif semptomları oluşturan mezolimbik dopaminerjik sistemdeki aktivite artışı, korteks-beyin sapı glutamat

projeksiyonlarında NMDA reseptör blokajı sonucu olduğu düşünülmektedir. Günümüzde şizofreni için NMDA işlevinde azalma hipotezi önde gelen hipotezlerden biridir (1, 3).

NMDA reseptörleri; nöronal migrasyon, nöronal farklılaşma, nöronların göçü, plastisite, uyaran etkenlere cevap, sinaptik çıkıntılarının oluşması gibi süreçlerde önemli rol oynar. Şizofreni hastalarındaki beyin görüntüleme araştırmalarla gösterilen anatomik ve fonksiyonel anomali bulgularından dolayı, şizofreninin nöronal fonksiyonların ilerleyici kaybıyla giden nörodejeneratif bir bozukluk olabileceğine ilişkin hipotezler vardır (41, 1, 3).

Şizofrenide glutamaterjik nöronlardaki eksitatör nörotransmisyonun aşırı artmış aktivasyonundan dolayı, nöronların dejenerasyona uğradıklarından yola çıkarak, şizofrenide eksitotoksikite hipotezi oluşturulmuştur. Bu hipotezle, şizofrenideki yıkımla seyreden seyri ve tedaviye direnci açıklamaya çalışılmıştır.

2.1.4.3 PRENATAL ENFEKSİYONLAR, VİRAL – İMMÜN HİPOTEZLER

Hastaların büyük bir çoğunluğunun kış ayı veya ilkbahar ayların başında doğmuş olması ve bu mevsimlerde viral enfeksiyonların yaygınlığı, enfeksiyonların etyolojide rol oynayabileceği hipotezini gündeme getirmiştir (42). Şizofreninin Norveç, İsveç gibi soğuk ülkelerde prevalansının yüksek olması Ekvator’a yakın ülkelerde prevalansının daha düşük olması diğer bir destekleyici bulgudur (43).

Güncel araştırmalar gebeliğin ikinci trimesterinde viral hastalıklara (influenza, HSV, rubella) maruz kalmanın şizofreni riskini arttırabileceğini vurgulamıştır (43). Gebelik döneminde geçirilen enfeksiyon etkeninin doğrudan beyine etki etmediğine, bu durumun enfeksiyonların annedeki immün sisteminin aktive olmasına bağlı olarak şizofreni riskini artırdığı düşünülmektedir (1, 44).

2.1.4.4 NÖROGELİŞİMSEL HİPOTEZ

Nörogelişimsel hipotezde ise şizofreni olan kişinin yaşamın erken dönemlerine ait gelişim aşamaları ile ilgili sabit ve yapısal bir eksiklikten kaynaklanabileceği düşünülmüştür. Bu gelişim basamakları; nöronal öncülleri, glial migrasyonu ve proliferasyonu, aksonal ve dentritik proliferasyonu, apoptozis ve sinaptik budanmayı içermektedir. (3, 22, 37)

Nörogelişimsel hipotez üç ana hatta toplanmaktadır

- Prenatal ve perinatal komplikasyonlar
- Nöromotor bulgular ve gelişimsel sapmanın diğer belirtilerinin görülmesi.
- Görüntüleme yöntemlerinde, anatomik beyin kusurlarının gösterilmiş olması

Günümüzde bu bağlantıları destekleyecek birçok çalışmaları mevcuttur (44, 45). Düşük doğum ağırlığı, obstetrik komplikasyonlar, hipoksi ve diğer perinatal komplikasyonlar ve enfeksiyon varlığının şizofreni riskini arttırdığına dair veriler bulunmuştur (46-48). Erken yaş şizofreni hastalarında çok sayıda nörogelişimsel bozuklukla birlikte birçok nörolojik, sosyal ve bilişsel sorunlarla karşılaşmaktadır (49-51).

2.1.4.5. NÖRODEJENERATİF HİPOTEZ

Alman ruh hekimi Emil Kraepelin, şizofreninin nörodejeneratif bir bozukluk olduğunu düşünüyordu (Dementia Preacox). Günümüzde yapılan Manyetik Rezonans çalışmalarında azımsanmayacak derecede beyin kavitelerinde genişleme ile beyin dokusunda atrofi tespit edilmesi nörodejeneratif kuram tekrar gündeme geldi (52).

Son yapılan çalışmalarda, şizofreni hastalarının beyinlerinde bazı önemli değişiklikler tespit edilmiştir (52, 53).

- Temporal lobların amigdala, hipokampal kompleks ve neokortikal alanların hacimlerinde küçülmesi çalışmaların %74'ünde gözlemlenmiştir.
- Sağlıklı kontrol grubuna göre frontal lobların hacmi azalmıştır ve bu bulgu araştırmaların %59'unda bulunmuştur.
- Yapılan çalışmalarda, progresif beyin dokusu atrofisi en fazla frontal ve temporal alanlarda olduğu, hastaların ilk psikotik atak sonrasında, beyinlerinde multifokal değişikliklerin olduğu görülmüştür (52, 53).

2.1.4.6 PSİKOSOSYAL HİPOTEZ :

“Şizofreninin etyolojisinde son yıllarda nörobiyolojik kuramlar önem kazandıkça, psikososyal kuramlardan uzaklaşmıştır. Fakat, tüm bu kuramların şizofrenisi olan kişinin ve ailesinin yapısını, iç dinamiklerini, uyum biçimlerini anlamamızda katkılarda bulunduğu, şizofreni sağaltımında ailenin

değerlendirilmesinin önemini göstermiştir’’ (33).

2.1.5 GİDİŞ VE SONLANIM

Şizofreni, gidişatı kronik seyri olan, alevlenmeler ve remisyonlar eşlik ettiği bir hastalıktır. Başlangıcı yavaş yavaş, sinsi veya birden, akut olabilir. Sıklıkla belirtiler adölesan çağda başlar ve ilerleyerek prodromal bir döneme girilir. Bireylerin bu dönemde çoğunluğu çökkünlük, prepsikotik anksiyete, kişilerarası ilişkilerini ve öz bakımlarını ihmal etme, kendi bedenleri ile yoğun uğraş gibi belirtilerinden yakını. Prodromal dönem yıllarca sinsi ve yavaş sürebilir ve ardından aktif hastalık dönemleri, psikotik belirtiler ve akut alevlenmeler ortaya çıkabilir. İlk psikotik dönemin ardından hastalık yıllarca sinsi ve yavaş bir seyir gösterir, arada aktif hastalık dönemleri, akut alevlenmeler ortaya çıkabilir. Bu dönemler kendiliğinden ya da tedaviyle yatıştır (1)(37).

Şizofreninin gidişatı ve sonlanımı tam olarak tahmin edilemez. Hastaların yaklaşık %20’sinde gidişat olumlu olur (bu hastaların bir kısmında iyi bir sonlanım görülebilir), çoğunluğu olan (%40-%60) psikotik belirtilerin alevlenmesi ve remisyon ile giderken, geri kalanlarda ise hastalık progresif olarak kötüleşmeyle seyrederek. Hastalığın her atak döneminde işlevsellikte daha fazla yıkım olmaktadır ve bu yıkım, hastalığı duygudurum komponenti olan diğer bozukluklardan ayıran en önemli bir farklılıktır.

Olumlu prognoz göstergeleri; ailede şizofreni öyküsünün bulunmaması, kadın olma, evli olma, hastalığın geç yaşta başlaması, hastalık öncesinde okul, toplum, iş ve cinsel yaşama uyumun iyi olması, evli olma, yüksek bilişsel düzey, depresif belirtiler gibi affektif bilgilerin varlığı, başlangıcın akut ve gürültülü olması, pozitif belirtilerin baskın olması, psikotik atak dönemlerinin az sayıda kısa süreli olması, hastalığın oluşmasında ağır çevresel gözle görülür stres yaratıcı olaylar ya da olumsuz yaşam olayları gibi tetikleyici etkenlerin olması, kırsal kesimde yaşama, tedaviye erken dönemde başlanması ve tedaviye uyumu, ailelerin tedavi ekibi ile yakın işbirliği kurabilmesi olarak sıralanmaktadır (54).

Olumsuz prognoz göstergeleri; erkek olma, hastalığın erken yaşta herhangi bir stresör olmaksızın başlaması, hastalık öncesi kişiliğin şizoid ya da şizotipal oluşu, belirtilerin sinsi ve yavaş ortaya çıkması, hastaneye yatma sayısının fazla, yatış sürelerinin uzun, iyileşme dönemlerinin kısa olması, baskın negatif belirtilerin bulunması, hastanın kendisinden ve ailenin hastadan beklentilerinin yüksek olduğu durumlar, diğer psikiyatrik hastalıkların ek tanı varlığı, ailede şizofreniye yatkınlığın yüksek olması şeklinde sıralanmaktadır (54).

Batı ülkelerinde şizofreni hastalarının %10’un intihar nedeniyle öldüğü bilinmektedir. Şizofreni hastalarının erken ölüm sebepleri arasında intihar ilk sırada

yer almaktadır. İntihar ve intihar girişimi şizofrenide genel popülasyona göre anlamlı oranda daha yüksektir. Şizofreni hastalarında ölüm oranı genel popülasyon ortalamasından 2-4 kat yüksektir. Şizofreni hastalarında tamamlanmış intihar oranı %10-15, intihar girişimi oranı ise %20-40 civarındadır. Güncel bir metaanaliz şizofreni hastalarının %4,9'unun yaşamlarının bir noktasında intihar ettiklerini vurgulamıştır (55). Olumsuz prognoz faktörlerin suisid riskini arttırdığı düşünülmektedir. Şizofreni hastalarında sigara kullanımı, bedensel aktivitenin kısıtlı olması, kötü beslenme alışkanlığı gibi etkenler sebebi ile kalp-damaastalıkları ve solunum sistemi hastalıklarına bağlı mortalite genel popülasyona göre daha fazla oranlarda görülmektedir (1).

2.1.6 TEDAVİ

Psikiyatride farmakolojik tedavide antipsikotikler başta şizofreni olmak üzere psikotik bozuklukların tedavisinde kullanılan ilaçlardır. Şizofreninin temel tedavisini antipsikotik ilaçlar oluşturmaktadır. Antipsikotik tedavinin etkinliği dopamin hipotezine dayanmaktadır. Buna göre hedef şizofreni hastalarında aşırı salındığı tahmin edilmekte olan dopaminin etkisini düşürmek ve aşırı duyarlı olduğu varsayılan dopamin reseptörlerinin hassasiyeti azaltmaktır (9). Antipsikotik ilaçların özellikle etkili oldukları semptomlar; varsanılar, ajitasyon, akut sanrılar, saldırganlık, düşmanlık, öz bakımın kötü olması, uykusuzluk, anoreksi, negativizm, toplumdan çekilme gibi semptomlardır (56).

Şizofreni hastalarında en ciddi sorunlardan birisi tedaviye uyumsuzluktur .İlk atak tedavilerinden sonraki bir yıl içerisinde hastaların yarısının ilaç tedavisini bıraktıkları bilinmektedir. İlk psikotik atak tedavisinden sonraki 2-5 yıl içerisinde de hastaların %80'inde hastalık tekrarlamaktadır. Ancak, psikozun iyilik hali yalnızca psikotik belirtilerin iyileşmesi ile sınırlı olmayıp mevcut olan diğer problemlerin (sosyal ve mesleki işlevsellik, bağımsız yaşama,insanlararası yakın ilişkiler gibi) iyileşmesi de söz konusudur (37).

1952 yılında antipsikotik ilaçlardan klorpromazinin etkisinin anlaşılması, şizofreni tedavisinde bir dönüm noktasıdır. Klorpromazin ve sonrasında bulunan antipsikotikler hasta ve hasta ailelerinin yükünü hafifletmiş, hastane yatış sayısı ve süresini büyük oranda azaltmıştır. Bu gelişmeler sayesinde, şizofreni hastalarının %95'i yaşamlarını psikiyatri hastaneler yerine toplum içinde sürdürebilecek hale gelmiştir.Günümüzde antipsikotik tedavilerin plasebodan üstünlüğü gösterilmiştir fakat "ideal tedavi" olmaktan hala uzaktır. Hastaların antipsikotik ilaç tedavisine yanıt %85 oranındadır ancak %15'inde belirtilerde tam düzelme ve bozukluk öncesi işlevsellik dönemine dönme, yaklaşık %70'inde belirtilerde azalma, kısmi

remisyon sağlanabilir; %15'inin tedaviye dirençli olduğu bilinmektedir (57). İlk dönemler antipsikotik ilaçların ekstrapiramidal sistem belirtilerine (EPS) neden olduğu görülüp, bu yan etkileri sebebiyle "nöroleptikler" deyimi ilk kez 1955'de Delay tarafından tanımlanmıştır (58). İlerleyen dönemde tedavi süresi uzadıkça içgörü azalması, yan etkilerin artması gibi nedenlerden dolayı hastaların ilaç uyumunda azalma görülmüştür. Bazı araştırmalara göre antipsikotik ilaç kullanan ve yarar gören kronik şizofreni hastalarının sadece %30-40'ının düzenli olarak ilaçlarını kullandığı gösterilmiştir (59). İlaç uyumu olmasına rağmen bazı hastaların D2 reseptör antagonistlerine yanıtızsız kaldığı vurgulanmıştır. Antipsikotik ilaç kullanılan hastaların tedaviye uyumunun; EPS yan etkisi gelişenlerde %20 iken, EPS gelişmeyenlerde %80'in üzerinde olduğu bulunmuştur (60).

Daha önceki dönemlerde temel hedef psikotik belirtileri düzeltmek iken, son dönem ilaçlarında tedavinin amaçlarına negatif belirtiler, yaşam kalitesi ve bilişsel işlevler katılır olmuştur. Tipik antipsikotiklere tedavi üstünlüğü gösterilen ilk atipik antipsikotik ilaç klozapindir ve 1990'lı yıllarda bu ilacın kullanımının genişlemesi şizofreni tedavisinde bir devrim niteliğindedir.

2.1.6 TEDAVİYE DİRENÇLİ ŞİZOFRENİ

Şizofrenisi olan olguların yaklaşık %30'u tedavilere direnç göstermektedir (61, 62). Yeterli doz ve sürede çoklu antipsikotik kullanımına rağmen belirtileri devam eden tedaviye yanıt alınamamış hastalar için dirençli şizofreni kavramı kullanılmaktadır (61). Tedaviye direnç en az iki farklı antipsikotik ile yeterli süre ve dozda tedaviye rağmen klinik olarak anlamlı iyilik hali olmamasıdır.

Türkiye Psikiyatri Derneği (TPD) Şizofreni Tedavi kılavuzunda olduğu gibi birçok algoritmada 4-6 hafta 400-600 mg/gün klorpromazine eşdeğer dozlarda, iki antipsikotik kullanımı sonrasında yanıt alınamama durumu TDŞ olarak kabul edilmiştir (63).

Çalışmalar Bu hastaların tedavisinde en iyi yanıtın klozapin ile elde edildiğini göstermiştir (64, 65). Klozapin kullanımına rağmen , hastaların önemli bir bölümünde (%40-%70) klozapin tedavisine yetersiz ya da kısmi yanıt alınmaktadır (61).

Çapa İstanbul TIP fakültesi Üçok ve arkadaşları tarafından yapılan araştırmalarda TDŞ kriterlerinin karşılanmasından uzun süre sonra klozapin kullananların klozapine daha az yanıt aldıkları , genç hastaların ve önceden fazla antipsikotik kullanım olmayanların klozapine daha iyi yanıt verdikleri gösterilmiş ve TDŞ koşulları karşılanır karşılanmaz klozapin başlanması önerilmiştir (66).

Şizofreni hastalarının çoğu ilk atak süresinde antipsikotik ilaçlarına özellikle pozitif belirtiler açısından büyük oranda yanıt vermektedir, ancak bu hastaların %15-45'inde hastalığın seyri süresince ilaca yanıtızsızlık ortaya çıkabilmektedir. Bu direnç tablosu sadece kronik dönemlerine özgü değildir hastaların %5-20'sinin hastalığın başlangıç döneminde de kronik pozitif semptomları devam ettikleri bildirilmektedir.

Şizofrenide tedavi direnci, hastalığın dönemi bakılmaksızın genellikle kalıcı olmaktadır. Tedaviye dirençli şizofreni hastalarında genellikle ;erkek hasta sıklığı daha yüksek, hastalık başlangıç yaşı daha düşük, belirtilerin başlayışı daha yavaş, sinsi ve daha az gürültülü olup , prodrom dönemi daha uzun,. negatif belirtiler daha sık, genel olarak belirti şiddeti daha yüksektir, lateral ve üçüncü ventriküllerin daha geniş olduğu, bazal büyüme hormonu ve kortizol düzeylerinde yükseklik, daha fazla kortikal atrofi, beyin omurilik sıvısında daha düşük katekolamin düzeyi gibi bulgular bildirilmiştir. (67-69, 64-66)

2.2 KLOZAPİN

2.2.1. KLOZAPİN TARİHÇESİ

Klozapin, 1958 yılında (İsviçre) imipramin yapısına benzer olarak sentez edilmiş tetrasiklik bir bileşiktir, dibenzodiazepin türevi olan bir maddedir. Bu bileşik katalepsiye yol açmadan güçlü antikolinerjik ve santral antiadrenerjik etki eden, çalışmalarla apomorfin benzeri etkisi ve antipsikotik özelliği olduğu fark edilmiştir (70). 1960'lı yıllarda Avrupa'da psikotik hastaların tedavisinde kullanılmaya başlanmış, klinik denemelerde olumlu sonuçlar alınmıştır. Fakat 1975 yılında onüç Finli klozapin kullanan hastada agranülositoz gelişmesi ve sekizinin kemik iliğinin baskılanması sonucu ölmesi, klozapinin klinik tedavi protokolünden büyük ölçüde geri çekilmesine neden olmuştur. Sonraki on yıl içinde Avrupa'da klozapinin şizofreni hastaların tedavisinde kullanımı, iyi seçilmiş vakalarda devam etmiş ve ilacın tipik antipsikotik ilaçlara oranla daha etkin klinik etkisinin olduğu, ekstrapiramidal yan etki oluşturmadığı, agranülositoz riskinin sadece %1-2 arasında olup ilacın kesilmesiyle lökosit sayısının normale döndüğü bildirilmiştir (71).

ABD'nde yapılan çalışmada kronik ve tedaviye dirençli 268 şizofreni hastasında elde edilen olumlu sonuçlar gibi bir çok çalışmalarda klozapinin tipik antipsikotik ilaçlardan üstünlüğü gösterilmiştir. 1990 yılında FDA(Food and Drug Administration) onayı almakla beraber, kullanımı belli kurallara bağlanmış ve dünyada yaygın kullanımı yaygınlaşmaya başlamıştır (72).

2.2.2. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ VE ETKİ MEKANİZMASI

Klozapinin kimyasal formülü $C_{18}H_{19}ClN_4$, 8-kloro-11-(4-metil-1-piperazinil)-H-dibenzodiazepindir. Klozapinin striatal, limbik D2 reseptörleri üzerinde seçici etkinlik gösterdiği öne sürülmüştür (73). Atipik antipsikotikler içinde en karmaşık farmakolojik özelliklerine sahibi olan klozapin serotonin 5-HT_{2A}, dopamin D₂ antagonisti olan atipik antipsikotiklerin prototipi olarak görülür. Tipik antipsikotiklere göre, dopamin D₂ reseptörlerine zayıf (%30-60) antagonistik etkisi mevcut ve dopamin D₁, dopamin D₃, dopamin D₄, serotonin (5HT₂), asetilkolin, histamin, alfa 1 ve alfa 2 adrenerjik reseptörlerine afinitesi vardır ve daha güçlü blokaj yapar (72). Üstün klinik gücünde bu etkilerden hangilerinin rolünün daha önemli olduğu henüz anlaşılmış değildir. Sigma reseptörleri üzerine etkisi tipik antipsikotik haloperidolden daha azdır.

Atipik antipsikotikler D₂ reseptörlerinin yaklaşık %60'ı tutulsun diye doz ayarlaması yapılmaktadır fakat henüz açıklanamayan nedenlerden dolayı klozapinin dopamin D₂ reseptör tutuşu daha düşük olabilir. Klozapin bütün bu sebeplerden dolayı prolaktini yükseltmediği ve ekstrapiramidal yan etkiye ve tardif diskineziye çok az yol açtığı kabul edilen ve atipik olarak vurgulan ilk antipsikotik ilaçtır.

Yalnızca oral tablet formu mevcuttur (25,100 mg), oral alımdan sonra 1-4 saat içinde plazma düzeyi maksimum düzeye ulaşır, yiyeceklerle etkileşimi yoktur. Klozapinin biyoyararlanımı %70'dir. İki temel metaboliti olan N-desmetil ve N-oksid, düşük farmakolojik aktiviteye ve kısa yarılanma ömrüne sahiptir ve plazma proteinlerine %50-60 oranında bağlanır, %80'i metabolitlerine dönüşerek idrar ve dışkı yoluyla, %5'inden daha azı da değişmeden idrarla yoluyla vücuttan atılır.(72) Yarılanma ömrü yaklaşık 12 saattir, Sitokrom P450 enzim sistemi ile karaciğerde metabolize olmaktadır ve ilacın yan etkileri göz önüne bulunarak klozapin günlük ilaç dozu ikiye veya üçe bölünebilir. ABD'de ortalama 600-900 mg/gün, Batı Avrupa ülkelerinde 200-600 mg/gün dozda uygulanmaktadır (74). Bu farklılığın hastadan hastaya göre ayarladığı düşünülmektedir.

Daha iyi yanıt alınabilmesi için plazma klozapin düzeyi 350 ng/ml üzerinde olması gerektiği, 450 ng/ml plazma düzeyi ulaştıktan sonra 4 hafta içinde %60 düzelme olduğu gösterilmiş (75). Etkili doz sigara içme durumu, yaş, cinsiyet, baskılayıcı ilaç kullanımı ve enzim gibi faktörlerden çok etkilendiği için bireysel farklılıklar gösterir (2).

Amerikan Psikiyatri Birliği (APA) tarafından 100 mg klorpromazine eşdeğer klozapin dozu 50 mg'dır olarak bildirilmiştir. (APA 1997).

2.2.3 ENDİKASYON, ETKİNLİK VE YAN ETKİSİ

En az iki farklı farmakolojik gruptan klasik antipsikotiğe yanıt vermeyen, diğer antipsikotiklerin yan etkilerini tolere edemeyen dirençli şizofreni ve şiddetli "geç diskinezi" olguları klozapin tedavisi endikasyonları olarak kabul edilmektedir. Bunlardan başka klozapin, tedaviye dirençli bipolar bozuklukta, tedaviye dirençli mani ve saldırgan hastaların tedavisinde etkili olduğu, idame tedavisinde özkıyım riskini azalttığı bildirilmektedir (76).

Parkinson hastalığında dopaminerjik ilaç tedaviye bağlı iyatrojenik psikoz semptomlar gelişebilir. Bu durumda L-Dopa ve benzer dopaminerjik ilaçlarla nöroleptiklerin etkinliği azalır. Düşük doz klozapin'in (25-75 mg/gün) dopaminerjik tedaviyi engellemeden psikotik belirtilerde düzelme sağlaması, bazal gangliada D2 reseptörlerine düşük oranda bağlanması ile açıklanabilir.

Klozapinin kronik, tedaviye dirençli şizofrenlerde klinik terapötik etkisinin ilk haftada görülmeye başlandığı ve daha sonraki haftalar ve aylarda (bazı araştırmalarda 2 yıla kadar)artarak devam ettiği görülmüştür. Ancak, ilacın en etkin olduğu zaman diliminin 3-6 ay arasında yoğunlaştığı saptanmıştır (14)(64)(77-79).

Klozapin akut ve kronik şizofreni hastalarında klozapinin %60-80 oranında semptomatik iyileşme sağlanmıştır. Özellikle ajitasyon, varsanı, hostilite ve düşünce, algı bozukluklarında anlamlı düzelmeler olduğu ayrıca klozapinin pozitif semptomlardaki etkinliğinin daha hızlı ve daha anlamlı olduğu bildirmiştir (33)(80). Klozapin negatif belirtileri üzerinde de etkili bulunmuştur (64)(65).

İki yıl süreli klozapin tedavisiyle, hastaneye yatış ve hastalıktaki alevlenmelerde önemli oranda azalma görülmüş, ayrıca bu hastaların %40'ı eğitime veya iş yaşamına dönebilmektedir (61).

Klozapinin tuberoinfundibuler ve dopamin D2 reseptörleri üzerinde zayıf etkisi vardır. Buna bağlı ekstrapiramidal daha az yan etki oluşturduğu, tardif diskineziye pek yol açmadığı ve serum prolaktin düzeyini minimal oranda arttırdığı bildirilmiştir (61)(81).

Şizofreni hastalarının en çok şikayet sebebi negatif belirtilerdir. Tipik antipsikotiklerin bu belirtiler üzerindeki etkisi kısıtlıyken , klozapin negatif belirtileri ve kognitif işlevler üzerinde düzelme sağlar. Hastaların yaşam kalitesini yükselttiği; zevk alma, empati, motivasyon, kişiler arası ilişkilerde iyileşme ve amaç sahibi olma gibi konularda etkileri olduğu görülmüştür (33)(64).

Klozapin çocuklarda kullanım için de FDA onayı almıştır. Klozapin ile sağaltıma dirençli, süregelen şizofreni hastalarının yaklaşık üçte birinde olumlu sonuçlar alınabildiği görülmüştür. Şizofrenide daha çok pozitif belirtiler üzerinde

etkili olan birinci kuşak antipsikotiklerden farklı olarak klozapin şizofreni hastalarının bir kesiminde hem pozitif hem negatif belirtilerde etkilidir. İntihar düşüncelerini ve davranışlarını da azalttığı kanıtlanmıştır (3).

Yapılan çalışmalarda klozapin yan etkilerinin ilk 6 hafta daha fazla olduğunu vurgulamıştır.(82) Akut dönemde hipersalivasyon, sedasyon, artmış iştah, konstipasyon, kilo alma, hipotansiyon ve taşikardi geliştiğini, bu yan etkilere 6. haftadan sonra idame döneminde tolerans geliştiği rapor edilmiştir. Ancak özellikle hipersalivasyon ve çarpıntı şikayetlerine tolerans gelişmediğini saptanmıştır. Klozapin santral, otonomik sinir sistemi, gastrointestinal, hematolojik ve kardiyovasküler, yan etkilere yol açabilir.

Klozapin ile ilişkili en kritik iki yan etki agranülositoz ve epilepsidir. Araştırmalarda klozapin ile tedavi gören hastaların %1-2'sinde görülebileceği bildirilmiş. Klozapinin agranülositoz oluşturma patogenezi hala açık değildir. Ancak bu yan etkinin doz bağımlı olmadığı, klozapin tedavisi kesilince tüm hastalarda beyaz küre sayısının normale döndüğü, genetik temeli olan idyosenkrotik bir ilaç reaksiyonu olduğunu gösteren bazı bilgiler bulunmaktadır (83)(84).

Klozapin kullanan hastalarda epileptik nöbet, myoklonus, EEG değişikliği, diğer sık görülen yan etkilerdendir Nöbet riski klozapin dozu ile ilişkili olarak artmaktadır.(85) Şizofreninin nöronal yapılarda oluşturduğu değişikliklerin epileptik nöbet gelişmesine neden olabileceği düşünülmektedir. Hipersalivasyon, kilo alımı ve sedasyon hastayı en çok rahatsız eden yan etkiler arasındadır. Sedasyon şikayeti ilacın akşam alımıyla azaltılabilir. Hipersalivasyon gece daha şiddetlidir ve beta-bloker damlalar önerilmektedir (1)(86).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ÖRNEKLEMİN OLUŞTURULMASI :

Bu çalışmada 'Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Psikiyatri Polikliniğine' başvuran Klorzapin kullanmakta olan şizofreni tanılı hastaların sosyodemografik değişkenleri, klinik özellikleri ve laboratuvar bulguları incelenmiştir.

Çalışmamızda, poliklinikte DSM-V tanı ölçütlerine göre şizofreni tanısıyla takip edilen, klinik olarak remisyonda ve en az 4 aydır klorzapin tedavisi kullanmakta olan hastalar değerlendirmeye alınmıştır.

Çalışmamızdaki olgular 01.02.2021-01.09.2021 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Psikiyatri Polikliniğine başvuran, Klorzapin kullanan, DSM-V tanı ölçütlerine göre şizofreni tanısıyla takip edilen hastalardan rastgele örnekleme yöntemiyle seçilmiş 50 hastadan oluşmaktadır.

3.2. VERİ TOPLAMA ARAÇLARI:

3.2.1. RETROSPEKTİF HASTA VERİ FORMU

Bu değerlendirmede dikkate alınan faktörler ise hastaların sosyodemografik bilgileri, hastalığın başlangıç yaşı, hastalık öncesi stresli yaşam faktörleri, geçmişte ve halen kullandığı antipsikotik/ psikotrop ilaçlardan oluşmaktadır. Devamında ailede mevcut fiziksel ve psikiyatrik hastalık öyküsü, intihar girişim öyküsü olup olmadığı, neonatal dönem, çocukluk ve ergenlik dönemine ait olumsuz yaşam olaylarına yönelik bilgi alınmıştır. Hastaların Alkol ve/veya madde kullanımları, klozapin tedavisi ile ilgili ayrıntılı verileri, fizik muayene bulguları, laboratuvar verileri, klozapinin bu hastalar üzerindeki yan etkileri gibi birçok parametre incelenmiştir.

3.2.2 POZİTİF VE NEGATİF SENDROM ÖLÇEĞİ:

Şizofrenide pozitif ve negatif belirtiler ile genel psikopatolojiyi değerlendirmek ve bu belirtilerin düzeyini ölçmek amacıyla Kay ve ark. (101) tarafından geliştirilen 30 maddelik yarı yapılandırılmış bir görüşme ölçeğidir. (102)

PANSS kapsamında değerlendirilen 30 psikiyatrik parametreden yedisi pozitif sendrom altölçeğine, yedisi negatif sendrom altölçeğine ve geri kalan onaltısı genel psikopatoloji altölçeğine aittir. Her madde için yedi puanlı şiddet 40 M değerlendirmesi (0: hiç yok-7: çok ağır) içeren ölçeğin Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması Kostakoğlu ve ark.tarafından yapılmıştır.(103)

3.3. YÖNTEM :

Çalışmamıza dahil edilen, 01.02.2021-01.09.2021 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Psikiyatri Polikliniğe başvuran, DSM-V tanı ölçütlerine göre şizofreni tanısıyla takip edilen, en az 4 aydır klopazin kullanmakta olan, klinik olarak remisyonda 50 hasta ile klinisyen yüz yüze görüşme yapmıştır. Bu görüşme sırasında klinisyen tarafından sosyodemografik veri formu ve güncel klinik belirtilerine dayanarak PANSS ölçeği doldurulmuştur. Daha sonra fiziksel muayenesi yapılmış olup bel çevresi, boy/kilo, nabız, kan basıncı gibi veriler elde edilmiştir. 2016-2021 yılları arasında Akdeniz Üniversitesi Hastanesinde yapılan rutin tetkiklerden faydalanılarak güncel laboratuvar verileri elde edilmiştir.

3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ :

Sürekli değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma vey/veya median (min-max), kategorik veriler sayı ve yüzde şeklinde ifade edilmiştir. Sürekli değişkenlerin normallik analizleri Kolmogorov-Smirnov Uyum İyiliği Testi ile yapılmıştır. Normal dağılıma uymayan verilerin 3 grup ve üzeri analizlerinde Kruskal Wallis testi, iki grup karşılaştırmalarında Mann Whitney U Testi kullanılmıştır. Kategorik verilerin karşılaştırmasında ise Ki-Kare Testi kullanılmıştır. Değişkenler arasındaki doğrusal ilişki Spearman Korelasyon Testi kullanılarak yapılmıştır. Analizler IBM SPSS versiyon 22.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA) istatistik programı ile yapılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Klozapin kullanan şizofreni hastalarının yaş ortalaması $38,64 \pm 9,61$ yıl, %70,0'i (n=35) erkek, %76.0'sı lise ve üzeri eğitim düzeyine sahip, %66.0'sı geçmişte çalışmış ama şu an çalışmıyor, %80,0'i bekar, %94,0'ü şehirde yaşıyor, %90,0'ının çocuğu yok, %52'sinin göç öyküsü var, %86.0'sı anne ve babası ya da kardeşleriyle yaşıyor, %34.0'ünün hiç geliri yok, %92.0'sinin bakmakla yükümlü olduğu bir kişi yok, %74,0'ü anne baba veya kardeşlerinin himayesinde yaşıyor, %56,0'sının ailesinin gelir düzeyi 2001-5000 TL arasında idi. (Çizelge 4.1).

Çizelge 4.1. Hastalara ait bazı sosyo-demografik ve klinik özellikler

	Ort±Ss / n (%) (n=50)
Yaş (yıl)	38,64±9,61
Cinsiyet	
Kadın	15 (30,0)
Erkek	35 (70,0)
Eğitim düzeyi	
İlkokul mezunu	5 (10,0)
Ortaokul mezunu	7 (14,0)
Lise mezunu	24 (48,0)
Lisans mezunu	13 (26,0)
Lisansüstü (Doktora)	1 (2,0)
Çalışma durumu	
Hiç çalışmamış	11 (22,0)
Şu an halen çalışıyor	6 (12,0)
Geçmişte çalışmış ama şu an çalışmıyor	33 (66,0)
Medeni durum	
Bekar	40 (80,0)
Evli	8 (16,0)
Boşanmış	2 (4,0)
Yaşadığı yer	
Köy/kasaba/ilçe	3 (6,0)
Şehir	47 (94,0)
Çocuk durumu	
Var	5 (10,0)
Yok	45 (90,0)
Göç öyküsü	
Var	26 (52,0)
Yok	24 (48,0)
Kimlerle birlikte yaşıyor?	

Tek başına	2 (4,0)
Eşi ve çocuklarıyla	5 (10,0)
Anne ve babası ya da kardeşleriyle	43 (86,0)
Hastanın gelir durumu	
Yok	17 (34,0)
0-2000 TL	15 (30,0)
2001-5000 TL	16 (32,0)
5001-10000 TL	1 (2,0)
10000 üzeri TL	1 (2,0)
Bakmakla yükümlü olduğu kişi	
Var	4 (8,0)
Yok	45 (92,0)
Maddi olarak kimin himayesinde?	
Kendi geliri mevcut	11 (8,0)
Anne baba veya kardeşleri bakıyor	37 (74,0)
Eşi ya da çocukları bakıyor	2 (4,0)
Ailesinin gelir durumu	
Yok	1 (2,0)
0-2000 TL	2 (4,0)
2001-5000 TL	28 (56,0)
5001-10000 TL	14 (28,0)
10000 üzeri TL	5 (10,0)

Hastalarda hastalığın başlangıç yaşı ortalanca değeri 20 (11-35) yıl, Toplam hastanede yatarak geçirilen zaman ise 75 (0-720) gün olarak bulundu. Hastaların %2,0'sinde hastalık öncesi organik beyin bozukluğu olduğu, %46. yakın arkadaş/akraba/komşu ile yaşanan bir sorun olduğu, %18.0'inde hastalık öncesi alkol madde kullanımı olduğu saptandı. Hastaların %26.0'sında geçmişte antipsikotik olarak Haloperidol kullanım öyküsü varken, %28,0'inde Aripiprazol, %66,0'sında Olanzapin, %74,0'ünde Risperidon, %38,0'inde Amilsülpirid/Sülpirid kullandığı saptandı. Hastaların %58,0'i halen en az bir antipsikotik ilaç kullandığı (en sık %22 ile Aripiprazol ve %12 ile Amilsülpirid) ifade edildi. Hastaların geçmişte ve halen kullandığı diğer psikotrop ilaçlarına bakıldığında; geçmişte en sık SSRI (%46,0), daha sonra Benzodiyazepin ilaçları (%22,0) ve Duygu durum düzenleyici ilaçları kullandıkları (%16,0), halen ise yine en sık SSRI (%30,0), daha sonra Benzodiyazepin ilaçları (%16,0) ve Duygu durum düzenleyici ilaçları kullandıkları (%14,0), %34,0'ünün halen ilaç kullanmadığı tespit edildi. Hastaların %56,0'sının yan etki giderici bir ilaç kullanmadığı, %38,0'inin yan etki giderici olarak en sık Biperidon kullandığı belirlendi. Geçmişte somatik tedavi olarak hastaların %58,0'inin EKT aldığı, %6,0'sının TMS

kullandığı, psikososyal tedavi olarak ise %62,0'sinin sosyal beceri eğitimi aldığı, %12,0'sinin ise psikoterapi aldığı saptandı (Çizelge 4.2).

Çizelge 4.2. Hastalığın seyri ile ilgili özellikler

	Median (min-maks) / n (%)
Hastalığın başlangıç yaşı (yıl)	20 (11-35)
Toplam hastanede yatarak geçirilen zaman (gün)	75 (0-720)
Hastalık öncesi organik beyin bozukluğu	
Var	2 (4,0)
Yok	48 (96,0)
Hastalık öncesi stresli yaşam olayı	
Ciddi hastalık ya da yaralanma	5 (10,0)
Ebeveyn, eş, çocuk ya da kardeş ölümü	4 (8,0)
Boşanma ya da bir ilişkiden ayrılma	7 (14,0)
Yakın arkadaş/akraba/komşu ile yaşanan bir sorun	23 (46,0)
İşten çıkarılmak ya da işini kaybetmek	1 (2,0)
Başarısız iş arama girişimi	1 (2,0)
Adli bir sorun	1 (2,0)
Çok değer verilen bir şeyin kaybetmesi	1 (2,0)
Yeni bir çocuk sahibi olma	1 (2,0)
Askerde	5 (10,0)
Üniversitede	1 (2,0)
Hastalık öncesi alkol madde kullanımı	
Var	9 (18,0)
Yok	41 (82,0)
Geçmişte kullandığı antipsikotik haloperidol	
Var	13 (26,0)
Yok	37 (74,0)
Geçmişte kullandığı antipsikotik aripiprazol	
Var	14 (28,0)
Yok	36 (72,0)
Geçmişte kullandığı antipsikotik olanzapin	
Var	33 (66,0)
Yok	17 (34,0)
Geçmişte kullandığı antipsikotik risperidon	
Var	37 (74,0)
Yok	13 (26,0)
Geçmişte kullandığı antipsikotik paliperidon	
Var	9 (18,0)
Yok	41 (82,0)
Geçmişte kullandığı antipsikotik amisülpirid/sülpirid	
Var	19 (38,0)
Yok	31 (62,0)

Halen kullandığı diğer antipsikotik ilaçları

Haloperidol	3 (6,0)
Risperidon	2 (4,0)
Olanzapin	2 (4,0)
Aripiprazol	11 (22,0)
Paliperidon	1 (2,0)
Amisülpirid	6 (12,0)
Duygu durum düzenleyici	2 (4,0)
Benzodiyazepin	2 (4,0)
Yok	21 (42,0)

Geçmişte kullandığı diğer psikotrop ilaçları

SSRI	23 (46,0)
SNRI	2 (4,0)
Benzodiyazepin ilaçları	11 (22,0)
Duygu durum düzenleyici	8 (16,0)
Yok	6 (12,0)

Halen kullandığı diğer psikotrop ilaçları

SSRI	16 (30,0)
SNRI	2 (4,0)
Benzodiyazepin ilaçları	8 (16,0)
Duygu durum düzenleyici	7 (14,0)
Yok	17 (34,0)

Kullandığı yanetki giderici ilaçları

Yok	28 (56,0)
Biperidon	19 (38,0)
Beta-bloker	1 (2,0)
Biperidon+betabloker	2 (4,0)

Geçmişte aldığı somatik tedavileri

Yok	18 (36,0)
EKT	29 (58,0)
TMS	3 (6,0)

Geçmişte aldığı psikososyal tedavileri

Yok	13 (26,0)
Sosyal beceri eğitimi	31 (62,0)
Psikoterapi	6 (12,0)

Hastalık öncesi organik beyin bozukluğu

Var	19 (38,0)
Yok	31 (62,0)

Kendine zarar verme davranışı

Var	3 (6,0)
Yok	47 (94,0)

Başkalarına zarar verme davranışı

Var	4 (8,0)
Yok	46 (92,0)

Hastaların %90'ının anneleri sağ ve anne yaşı ortalaması 62,53±9,21 yıl iken, %70,0'inin babaları sağ ve baba yaşı ortalaması 66,34±9,36 idi. Bütün hastaların anne ve babasının öz olduğu ifade edildi. Anne baba birlikteliği %58,0 iken, %96,0'sının en az bir kardeşi vardı. Hastaların %72,0'sinin ailesinde psikiyatrik hastalık öyküsü vardı (en sık %22 ile şizofreni ve %12 ile major depresif bozukluk). Hastaların %76,0'sının ailesinde fiziksel hastalık öyküsü vardı (en sık %46 ile diyabet). Neonatal dönem, çocukluk ve ergenlik döneminde olumsuz olay yaşayanların oranı %26,0 iken, prematür doğum ya da düşük doğum ağırlığı olanların oranı %6,0, doğumda yaralanma gibi obstetrik sorun yaşayanların oranı %12,0 ve konuşma geriliği yaşayanların oranı ise %14,0 olarak bulundu. Sosyal ilişkilerde gerekli becerilerin geriliği hastaların %8,0'inde var iken, okulda akran zorbalığına maruziyet %34,0'ünde, fiziksel tacize maruziyet %36,0'sında, cinsel tacize maruziyet %16,0'sında mevcuttu. Çocuklukta DEHB tanısı alan hasta sayısı 4 (%8) iken, çocuklukta davranım bozukluğu tanısı alan ve çocukluk döneminde depresyon/anksiyete tanısı alan ikişer hasta mevcuttu (sırasıyla %4,0 ve %4,0). Hiçbir hastada çocuklukta otistik spektrum bozukluğu saptanmadı. Hastaların %8,0'inde halen alkol kullanımı varken, %44,0'ünde sigara kullanımı olduğu, %38,0'inin ek fiziksel hastalığı olduğu ve %20'sinin psikiyatri dışı ilaçlar kullandığı saptandı. Hastaların %28,0'inde ameliyat travması, %10,0'unda kafa travması öyküsü bulunduğu, %6,0'sında eşlik eden nörolojik bir hastalık bulunduğu ve %6,0'sında herhangi bir suç ile ilişkili yasal işlem yapılmış olduğu tespit edildi (Çizelge 4.3).

Çizelge 4.3. Hastaların ailelerine ait bazı tanımlayıcı özellikler

	Ort±Ss / n (%) (n=50)
Anne yaşı (yıl)	62,53±9,21
Anne sağ mı?	
Evet	45 (90,0)
Hayır	5 (10,0)
Anne eğitim durumu	
İlkokul mezunu	34 (68,0)
Ortaokul mezunu	3 (6,0)
Lise mezunu	4 (8,0)

Lisans mezunu	9 (18,0)
Baba yaşı (yıl)	66,34±9,36
Baba sağ mı?	
Evet	35 (70,0)
Hayır	15 (30,0)
Baba eğitim durumu	
İlkokul mezunu	22 (44,0)
Ortaokul mezunu	0 (0,0)
Lise mezunu	12 (24,0)
Lisans mezunu	16 (32,0)
Anne baba birlikte mi yaşıyor?	
Evet	29 (58,0)
Hayır	21 (42,0)
Kardeşi var mı?	
Var	48 (96,0)
Yok	2 (4,0)
Kardeş sayısı	
1	3 (6,0)
2	18 (36,0)
3	11 (22,0)
≥4	18 (36,0)
Hasta kaçınıcı çocuk ?	
1	19 (38,0)
2	14 (30,0)
3	6 (12,0)
≥4	10 (20,0)
Hasta ikiz mi?	
Hayır	47 (94,0)
Evet monozigot	2 (4,0)
Evet dizigot	1 (2,0)
Ailede psikiyatrik hastalık öyküsü	
Şizofreni	22 (30,0)
Şizoaftif Bozukluk	1 (2,0)
Bipolar Bozukluk	1 (2,0)
Major Depresif Bozukluk	6 (12,0)
Anksiyete Bozukluğu	2 (4,0)
Alkol-Madde Kullanım Bozukluğu	2 (4,0)
Kişilik Bozukluğu	1 (2,0)
ADHD	1 (2,0)
Yok	14 (28,0)
Ailede fiziksel hastalık öyküsü	
Diyabet	23 (46,0)
Kalp damar hastalığı	14 (28,0)
Serebrovasküler hastalık	1 (2,0)
Yok	12 (24,0)
Neonatal dönem, çocukluk ve ergenlik dönemine ait olumsuz olaylar	
Var	13 (26,0)

Yok	37 (74,0)
Prematür doğum ya da düşük doğum ağırlığı	
Var	3 (6,0)
Yok	47 (94,0)
Obstetrik sorunlar doğumda yaralanma	
Var	6 (12,0)
Yok	44 (88,0)
Konuşma geriliği	
Var	7 (14,0)
Yok	43 (86,0)
Sosyal ilişkilerde gerekli becerilerin geriliği	
Var	4 (8,0)
Yok	46 (92,0)
Okulda akran zorbalığına maruziyet	
Var	17 (34,0)
Yok	33 (66,0)
Fiziksel tacize maruziyet	
Var	18 (36,0)
Yok	32 (64,0)
Cinsel tacize maruziyet	
Var	8 (16,0)
Yok	42 (84,0)
Çocuklukta DEHB tanısı	
Var	4 (8,0)
Yok	46 (92,0)
Çocuklukta davranım bozukluğu tanısı	
Var	2 (4,0)
Yok	48 (96,0)
Çocukluk döneminde depresyon/anksiyete tanısı	
Var	2 (4,0)
Yok	48 (96,0)
Halen alkol kullanımı	
Var	4 (8,0)
Yok	46 (92,0)
Halen sigara kullanımı	
Var	22 (44,0)
Yok	28 (56,0)
Ek fiziksel hastalık öyküsü	
Hipertansiyon	2 (4,0)
Diyabet	11 (22,0)
Hiperlipidemi	2 (4,0)
Kalp damar hastalıkları	3 (6,0)
Epilepsi	1 (2,0)
Yok	31 (62,0)
Kullandığı psikiyatrik dışı ilaçları	
Yok	40 (80,0)
Diyabet ilaçları	7 (14,0)

Hipertansiyon ilaçları	1 (2,0)
Epilepsi ilaçları	2 (4,0)
Ameliyat travma öyküsü	
Var	14 (28,0)
Yok	36 (72,0)
Kafa travması öyküsü	
Var	5 (10,0)
Yok	45 (90,0)
Eşlik eden nörolojik hastalıklar	
Var	3 (6,0)
Yok	47 (94,0)
Herhangi bir suç ile ilişkili yasal işlem	
Evet	3 (6,0)
Hayır	47 (94,0)

Hastalığın ortalama olarak 7. yılında Klozapin başlandığı, 7 yıldır Klozapine devam edildiği, hastaların halen kullandıkları Klozapin dozu ortanca değerinin 400 (100-800) olduğu ve Klozapine bağlı kilo değişikliği ortanca değerinin ise 12,5 (0-50) kg. olduğu belirlendi. Hastaların %88,0'inde Klozapin başlanma nedeninin “diğer ilaçlardan fayda görmeme ya da dirençli hastalık” olduğu, %60,0'ının Klozapin başlanma biçiminin “serviste yatarak” olduğu, %24,0'ünde Klozapin kullanımına ara verildiği, %48,0'inde Klozapin dozunda değişiklik olmadığı, %46,0'sında ise azaltıldığı saptandı. Klozapin kullanıma bağlı yan etkilere bakıldığında; sedasyon %98,0, hipersalivasyon %82,0, hipotansiyon %10 ve iştah artışı %78,0 olarak bulundu. Hastaların %96,0'sında klozapine bağlı advers bir olay meydana gelmediği saptandı (Çizelge 4.4).

Çizelge 4.4. Hastaların Klozapin kullanımına ilişkin bazı tanımlayıcı özellikleri

	Median (min-maks) / n (%) (n=50)
Klozapin hastalığın kaçınıcı yılında başladı	7 (1-27)
Kaç yıldır klozapine devam ediyor	7 (0,25-27)
Halen kullandığı klozapin dozu	400 (100-800)
Klozapine bağlı kiloda değişiklik	12,5 (0-50)
Klozapin başlanma nedeni	
Diğer ilaçlardan fayda görmeme ya da dirençli hastalık	44 (88,0)
Diğer ilaçlarla ilgili yan etkisi	6 (12,0)
Klozapin başlanma biçimi	
Serviste yatarak	30 (60,0)
Poliklinikten ayaktan	20 (40,0)
Klozapin kullanımına ara verildi mi?	
Ara verildi	12 (24,0)
Ara verilmedi	38 (76,0)
Klozapin dozunda değişiklik oldu mu?	
Değişiklik olmadı	24 (48,0)
Azaltıldı	23 (46,0)
Arttırıldı	3 (6,0)
Klozapin kullanıma bağlı yan etki (sedasyon)	
Var	49 (98,0)
Yok	1 (2,0)
Klozapin kullanıma bağlı yan etki (hipersalivasyon)	
Var	41 (82,0)
Yok	9 (18,0)
Klozapin kullanıma bağlı yan etki (hipotansiyon)	
Var	10 (20,0)
Yok	40 (80,0)
Klozapin kullanıma bağlı yan etki (iştah artışı)	
Var	39 (78,0)
Yok	11 (22,0)
Klozapine bağlı advers olaylar	
Yok	48 (96,0)
Nöbet	2 (4,0)

Hastalara ait boy, kilo, bel çevresi, VKİ, nabız, Sistolik ve Diastolik tansiyon değerleri ile bazı tam kan ve rutin kan parametreleri Çizelge 4.5'te sunulmuştur.

Çizelge 4.5. Hastalara ait boy, kilo, bel çevresi, VKİ, nabız, Sistolik ve Diastolik tansiyon değerleri ile bazı tam kan ve rutin kan parametreleri

	Minimum	Maksimum	Ort±Ss
Boy	150,00	190,00	172,08±9,98
Kilo	59,00	132,00	85,43±14,76
Bel bölgesi	80,00	140,00	104,08±13,84
Vücut kitle indeksi	19,00	44,00	28,70±5,11
Sistolik tansiyon	93,00	157,00	131,94±15,35
Diastolik tansiyon	61,00	102,00	83,38±9,96
Nabız	64,00	120,00	95,38±10,80
Hemoglobin	11,50	17,10	14,11±1,38
Lökosit	5,18	12,69	8,40±1,61
Trombosit	2,56	461,00	253,77±69,10
Nötrofil	2,25	8,92	5,20±1,47
Eosinofil	0,00	0,75	0,11±0,13
Bazofil	0,00	0,40	0,04±0,05
ALT	7,00	89,00	24,04±14,66
AST	12,00	64,00	21,64±8,22
Kreatin	0,55	1,09	0,80±0,13
Sodyum	137,00	149,00	140,77±2,55
Potasyum	3,53	5,07	4,37±0,29
Kalsiyum	8,72	10,59	9,44±0,37
TSH	0,45	4,30	1,90±0,94
Serbest T3	0,90	116,00	4,98±16,03
Serbest T4	0,89	77,00	2,84±10,71
Glukoz	71,00	184,00	101,44±23,17
HDL kolesterol	19,00	177,50	50,70±25,05
LDL kolesterol	33,00	341,00	141,90±55,94
Trigliserit	88,00	586,00	186,65±86,04
EEG MR BT bulguları			N,%
Var			9 (18,0)
Yok			41 (82,0)
Toplam			50 (100,0)

Klinik şiddeti değerlendirmede kullanılan PANNS ölçeği toplam puan ve alt ölçek puanlarına bakıldığında; PANNS-Pozitif belirtiler alt ölçeği median değeri 22 (7-41), PANNS-Negatif belirtiler alt ölçeği median değeri 22,5 (5-27), PANNS-Genel psikopatoloji alt ölçeği median değeri 55 (28-93) ve PANNS-Toplam puan median değeri ise 99 (54-174) olarak bulunmuştur (Çizelge 4.6).

Çizelge 4.6. Pozitif ve Negatif Sendrom (PANNS) Ölçeği toplam puan ve pozitif belirtiler alt ölçeği, negatif belirtiler alt ölçeği ve genel psikopatoloji alt ölçeği ortanca puanları

	Median (min-maks)
	N=50
PANNS-Pozitif belirtiler alt ölçeği	22 (7-41)
PANNS-Negatif belirtiler alt ölçeği	22,5 (5-27)
PANNS-Genel psikopatoloji alt ölçeği	55 (28-93)
PANNS-Toplam puan	99 (54-174)

PANNS ÖLÇEK PUANLARININ BAZI SOSYODEMOGRAFİK VE KLİNİK ÖZELLİKLERE GÖRE ÇAPRAZ KARŞILAŞTIRMALARI

Pozitif ve negatif belirtiler alt ölçeği puanlarının, <40 yaş hastalarda ≥ 40 yaş hastalara göre daha yüksek olduğu, buna karşın Genel psikopatoloji puanlarının ≥ 40 yaş hastalarda daha yüksek olduğu, PANNS toplam puanlarının ise benzer olduğu, aradaki farkların istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı ($p>0.05$). PANNS toplam puan ve bütün alt ölçek puanlarının kadınlarda erkeklere göre daha düşük düzeylerde olduğu, ancak aradaki farkların anlamlı olmadığı tespit edildi ($p>0.05$). Aripiprazol ve Paliperidon hariç, geçmişte kullanılan antipsikotik ilaç Haloperidol, Olanzapin, Risperidon ve Amisülpirid/Sülpirid kullananlarda kullanmayanlara göre PANNS toplam puan ve bütün alt ölçek puanlarının daha yüksek seviyelerde olduğu, ancak aradaki farkların istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bulundu ($p>0.05$). Halen antipsikotik ilaç kullanımına bakıldığında; pozitif belirtiler alt ölçeği puanlarının Haloperidol, Amisülpirid ve Benzodiyazepin kullananlarda [sırasıyla 27 (20-27), 25,5 (19-31) ve 25,5 (17-34)], negatif belirtiler alt ölçeği puanlarının Duygudurum düzenleyici, Benzodiyazepin ve Haloperidol kullananlarda [sırasıyla 33 (24-42), 33 (29-37) ve 31 (14-40)], genel psikopatoloji alt ölçeği puanlarının Haloperidol, Duygudurum düzenleyici ve Benzodiyazepin kullananlarda [sırasıyla 79 (60-82), 77,5 (67-88) ve 75,5 (63-88)], PANNS toplam puanlarının ise Haloperidol, Benzodiyazepin ve Duygudurum düzenleyici kullananlarda [sırasıyla 137 (94-149), 134 (109-159) ve 131 (108-154)] daha yüksek düzeylerde olduğu, ancak aradaki farkların istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi ($p>0.05$). Halen kullandığı psikotrop ilaç kullanımına bakıldığında; Benzodiyazepin kullananlarda PANNS toplam puan ve bütün alt ölçek puanlarının en yüksek düzeylerde olduğu, ancak aradaki farkların anlamlı olmadığı tespit edildi ($p>0.05$). Klozapin başlanma biçimi ve Klozapin kullanımına ara verilme durumunun PANNS toplam puan ve alt ölçek puanlarını etkilemediği ($p>0.05$), Klozapin dozu değişiklik arttırılanlarda genel olarak

PANNS toplam puan ve bütün alt ölçek puanlarının en düşük düzeylerde olduğu, ancak aradaki farkların anlamlı olmadığı saptandı ($p>0.05$). (Çizelge 4.7).

Çizelge 4.7. Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (PANNS) toplam puan ve pozitif belirtiler alt ölçeği, negatif belirtiler alt ölçeği ve genel psikopatoloji alt ölçeği puanlarının bazı demografik ve klinik parametrelere göre karşılaştırılması

	Pozitif belirtiler alt ölçeği		Negatif belirtiler alt ölçeği		Genel psikopatoloji alt ölçeği		PANNS toplam puan	
	Median (min-maks)	<i>p</i>	Median (min-maks)	<i>p</i>	Median (min-maks)	<i>p</i>	Median (min-maks)	<i>p</i>
Yaş								
<40 yaş	24 (7-41)	0.482*	23 (9-45)	0.800*	55 (34-88)	0.763*	99 (54-174)	0.961*
≥40 yaş	20 (8-40)		22 (1-43)		56 (28-93)		99 (57-171)	
Cinsiyet (n,%)								
Kadın	20 (7-34)	0.367*	19 (9-42)	0.117*	54 (28-88)	0.200*	94 (54-159)	0.150*
Erkek	22 (12-41)		24 (14-45)		60 (34-93)		103 (67-174)	
Ailede psikiyatrik hastalık								
Var	22 (7-40)	0.888*	22,5 (9-43)	0.544*	54,5 (30-93)	0.863*	99 (54-171)	0.863*
Yok	20 (15-41)		22,5 (14-45)		55,5 (28-86)		97 (65-174)	
Geçmişteki antipsikotik (haloperidol)								
Var	24 (7-41)	0.641*	32 (9-45)	0.147*	69 (28-93)	0.382*	133 (54-174)	0.283*
Yok	22 (8-34)		22 (11-43)		54 (34-88)		96 (57-159)	
Geçmişteki antipsikotik (aripiprazol)								
Var	21 (12-40)	0.288*	20 (16-40)	0.411*	50 (28-93)	0.170*	92,5 (61-171)	0.243*

Yok	23 (7-41)		24,5 (9-45)		56 (34-88)		101,5 (54-174)	
Geçmişteki antipsikotik (olanzapin)								
Var	24 (7-40)	0.142*	25 (9-43)	0.207*	63 (28-93)	0.089*	106 (54-171)	0.137*
Yok	20 (12-41)		21 (14-45)		52 (30-85)		94 (61-174)	
Geçmişteki antipsikotik (risperidon)								
Var	22 (7-40)	0.748*	24 (9-43)	0.634*	56 (34-93)	0.288*	100 (54-171)	0.364*
Yok	20 (14-41)		21 (16-45)		48 (28-88)		91 (61-174)	
Geçmişteki antipsikotik (paliperidon)								
Var	19 (12-40)	0.426*	26 (16-42)	0.518*	74 (28-93)	0.766*	106 (61-171)	0.728*
Yok	22 (7-41)		22 (9-45)		55 (36-88)		96 (54-174)	
Geçmişteki antipsikotik (amisülpirid/sülpirid)								
Var	24 (8-41)	0.182*	26 (11-45)	0.490*	60 (28-93)	0.624*	104 (57-174)	0.353*
Yok	20 (7-29)		22 (9-42)		54 (36-88)		94 (54-154)	
Halen kullandığı antipsikotik ilaçlar								
Haloperidol	27 (20-27)		31 (14-40)		79 (60-82)		137 (94-149)	
Risperidon	16 (7-25)		24 (9-39)		62 (38-86)		102 (54-150)	
Olanzapin	19,5 (15-24)	0.351**	20 (15-25)	0.510**	50 (45-55)	0.186**	89,5 (85-94)	0.162**
Aripiprazol	24 (12-41)		26 (16-45)		69 (36-93)		116 (73-174)	
Paliperidon	12 (12-12)		18 (18-18)		40 (40-40)		70 (70-70)	
Amisülpirid	25,5 (19-31)		20,5 (16-42)		57 (47-88)		103,5 (88-154)	

DD düzenleyici	20,5 (17-24)		33 (24-42)		77,5 (67-88)		131 (108-154)	
Benzodiyazepin	25,5 (17-34)		33 (29-37)		75,5 (63-88)		134 (109-159)	
Yok	20 (8-29)		21 (11-43)		48 (28-83)		92 (57-153)	
Halen kullandığı psikotrop ilaçları								
SSRI	23 (7-31)		22,5 (9-42)		54,5 (28-88)		101,5 (54-154)	
SNRI	21,5 (19-24)		28 (24-32)		51 (36-66)		100,5 (79-122)	
Benzodiyazepin ilaçları	24,5 (16-41)	0.137**	34,5 (14-45)	0.176**	76 (48-93)	0.076**	132,5 (92-174)	0.068**
Duygu durumu	24 (19-27)		26 (15-43)		55 (45-83)		103 (85-153)	
düzenleyici	19 (8-34)		18 (11-37)		48 (30-88)		89 (57-159)	
Yok								
Klozapin başlanma biçimi								
Serviste yatarak	23 (7-41)		22 (9-45)		57,5 (30-93)		95 (54-174)	
Poliklinikten ayaktan	21,5 (12-34)	0.330*	23,5 (15-42)	0.960*	54,5 (28-88)	0.327*	99,5 (65-159)	0.566*
Klozapin kullanımı								
Ara verildi	22 (14-41)		21,5 (14-45)		58 (37-88)		97 (67-174)	
Ara verilmedi	22 (7-40)	0.882*	22,5 (9-43)	0.682*	54,5 (28-93)	0.323*	99 (54-171)	0.658*
Klozapin dozunda değişiklik								
Değişiklik olmadı	21 (12-40)		23 (14-43)		57 (30-93)		99,5 (61-171)	
Azaltıldı	22 (7-41)	0.979**	24 (9-45)	0.490**	55 (28-88)	0.739**	100 (54-174)	0.687**
Arttırıldı	21 (20-22)		18 (18-22)		51 (42-56)		89 (82-99)	

* Mann Whitney U Testi

** Kruskal Wallis Testi

Klozapin kullanma süreleri suisit öyküsü bulunan hastalarda [5 (1-20)], suisit öyküsü bulunmayanlara göre [10 (0,25-27)] istatistiksel olarak anlamlı derecede **düşük** bulunmuş iken ($p=0.034$), PANNS-Genel psikopatoloji alt ölçek puanı ve PANNS-Toplam puanlarının suisit öyküsü bulunanlarda bulunmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede **yüksek** olarak bulundu [sırasıyla 76 (37-93) vs 51 (28-88); $p=0.008$ ve 116 (54-171) vs 92 (57-174); $p=0.027$] (Çizelge 4.8).

Çizelge 4.8. Suisit öyküsü varlığına göre Klozapin dozu, süresi ve PANNS ölçek puanlarının karşılaştırılması

	Suisit öyküsü var Median (min- maks) (n=19)	Suisit öyküsü yok Median (min-maks) (n=31)	<i>p</i>
Halen kullandığı klozapin dozu	300 (100-550)	400 (100-800)	0.115*
Klozapin süresi (yıl)	5 (1-20)	10 (0,25-27)	0.034*
PANNS-Pozitif belirtiler alt ölçeği	24 (7-40)	21 (8-41)	0.623*
PANNS-Negatif belirtiler alt ölçeği	31 (9-42)	21 (11-45)	0.063*
PANNS-Genel psikopatoloji alt ölçeği	76 (37-93)	51 (28-88)	0.008*
PANNS-Toplam puan	116 (54-171)	92 (57-174)	0.027*
* Mann Whitney U Testi			

Yaş ile Klozapin süresi arasında **pozitif yönde, orta derecede kuvvetli ve istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon** olduğu saptandı ($r=0.462$, $p=0.001$).

Klozapin dozu ile Klozapin süresi arasında **pozitif yönde, düşük-orta derecede kuvvetli ve istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon** olduğu saptandı ($r=0.370$, $p=0.008$).

Klozapin süresi ile Pozitif belirtiler, Genel psikopatoloji ölçeği ve PANNS toplam puanları arasında **negatif yönde, düşük-orta derecede kuvvetli ve istatistiksel olarak anlamlı korelasyonlar** olduğu tespit edildi (sırasıyla $r=-0.348$, $p=0.013$; $r=-0.388$, $p=0.005$; $r=-0.383$, $p=0.006$) (Çizelge 4.9).

Çizelge 4.9. Yaş, Klozapin dozu, Klozapin süresi, PANNS ölçek puanları arasındaki doğrusal ilişki (korelasyon)

		Yaş	Klozapin dozu	Klozapin süresi	Pozitif belirtiler puanı	Negatif belirtiler puanı	Genel Psikopatoloji puanı
Klozapin dozu	r	0,086					
	p	,553	.				
	N	50					
Klozapin süresi	r	0,462**	0,370**				
	p	0,001	0,008	.			
	N	50	50				
Pozitif belirtiler puanı	r	-0,106	0,052	-0,348*			
	p	0,463	0,718	0,013	.		
	N	50	50	50			
Negatif belirtiler puanı	r	-0,069	0,018	-0,237	,538**		
	p	,632	0,902	0,097	<0,001	.	
	N	50	50	50	50		
Genel psikopatoloji puanı	r	-0,068	-0,016	-0,388**	0,618**	0,800**	
	p	,641	0,911	0,005	<0,001	<0,001	.
	N	50	50	50	50	50	
PANNS toplam puanı	r	-0,068	0,000	-0,383**	0,733**	0,866**	0,967**
	p	0,636	0,998	0,006	<0,001	<0,001	<0,001
	N	50	50	50	50	50	50

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda, ortalama 7 yıl (0,25-27 yıl) klozapin tedavisi alan hastaların, PANSS değerlerinin ve intihar risklerinin düşük olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Suisidal öyküsü bulunan hastaların, bulunmayanlara göre daha kısa süreli klozapin kullanım öyküsü olduğu (ortalama 5 yıl) ve aralarındaki farkın anlamlı olduğu saptanmıştır. Ayrıca PANNS-Genel psikopatoloji ve PANNS-Toplam puanlarının suisidal öyküsü bulunanlarda bulunmayanlara göre, istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu bulunmuştur. Tüm bu veriler, literatürle uyumlu olacak şekilde (3), klozapin kullanımının, suicidal düşünceleri ve davranışları azalttığı yönünde yorumlanabilir. Hastaların çalışma yaşamları incelendiğinde, klozapin kullanan şizofreni hastalarının, % 12'sinin şuan halen çalışmakta olduğu, çok büyük bir kısmının ise çalışmadığı tespit edilmiştir. Bu sonuçlara bakıldığında, çalışmayanların oranlarının anlamlı derecede yüksek bulunması, literatürle uyumlu olacak şekilde şizofreninin mesleki işlevselliği bozan süregelen bir hastalık olduğunu desteklemektedir (1, 3, 31, 87).

Hastaların % 60'ında, yataklı serviste yatarak tedavi gördüğü sırada klozapin tedavisi başlandığı görülmüştür. Ayrıca hastanede yatarak tedavi gördükleri gün sayıları incelendiğinde, toplam hastanede yatarak geçirilen sürelerinin 75 (0-720) gün olduğu tespit edilmiştir. Konularla ilgili çalışmalara bakıldığında, Breier ve ark (2000), klozapin kullanan 18 hastayı 1 yıl boyunca izledikleri çalışmada, hastaların hastaneye yatışlarının belirgin bir ölçüde azaldığını rapor etmişlerdir. Meltzer ve ark (1990), klozapin kullanan hastaların, 1 yıl içerisinde hastaneye yatışlarının % 86 oranında azaldığını bildirmişlerdir. Benzer başka bir çalışmada ise, Frankenburg ve ark (1992), klozapin tedavisinin, hastanede yatarak geçirilen toplam gün sayısında belirgin seviyede azalma sağladığını bildirmişlerdir.

Çalışmaya alınan hastalarda, ortalama olarak hastalığının 7. yılında klozapin tedavisine geçiş yapıldığı ve kullandıkları Klozapin dozu ortanca

değerinin 400 mg (100-800) olduğu görülmüştür. Klozapine bağlı yan etkilere bakıldığında, kilo değişikliği ortanca değerinin 12,5 kg. (0-50) olduğu saptanmıştır. Çalışmamıza katılan olguların, %88,0'inde klozapin başlanma nedeninin diğer antipsikotik ilaçlardan fayda görmeme olduğu tespit edilmiştir ve bu bulgu literatürle uyumludur (65, 77, 88-90).

Çalışmamıza katılan şizofreni hastalarının, % 8 'inde alkol kullanımının, % 44'ünde ise sigara kullanımının olduğu tespit edilmiştir. Literatür incelendiğinde bu sonucumuza benzer şekilde, Oya ve ark. 2000 yılında yaptıkları derlemede de sigara kullanımının şizofreni hastalarında yüksek olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Patkar ve ark. (1999), yatarak tedavi gören 87 şizofreni hastasını inceledikleri çalışmada, negatif semptomları fazla olanların, sigara içiminin daha fazla olduğunu tespit etmişlerdir. Özellikle künt affekt, duygusal geri çekilme, soyut düşünce güçlüğü, stereotipik düşünce gibi semptomlarla sigara içme arasında anlamlı ilişki bulunmuştur (Patkar ve ark. 1999). Pozitif semptomlarla sigara içimi arasında ise herhangi bir ilişki bulunamamıştır. Bu sonuçlar, şizofreni hastalarının sigarayı, hastalığın bazı belirtilerini gidermek amacıyla içiyor olabileceğine yordanabilir.

Şizofreni de sıklıkla belirtiler, adölesan ve erken erişkinlik döneminde gözlenmeye başlar (37), nitekim bizim çalışmamızda da hastalık başlangıç yaşı ortalama 20 (11-35) yıl olarak bulunmuştur.

Çalışmamıza katılan olguların yaş ile klozapin kullanım süreleri arasında pozitif yönde, anlamlı bir korelasyon olduğu saptanmıştır.

Çalışmamızdaki şizofreni olgularının % 86'sının bekar olması, literatürle uyumludur (242). Aynı zamanda olguların, % 86'sının tek başlarına yaşayamadıkları ve anne-babası ya da kardeşleriyle yaşadığı sonucuna ulaşılmıştır. Bekar olma oranlarının anlamlı derecede yüksek olması bu olguların sosyal ilişki kurmakta zorlanabildiğini, büyük bir çoğunluğunun yalnız yaşayamamaları ise sosyal desteğe ihtiyaç duyduklarını düşündürmektedir.

Çalışmamıza katılan olguların % 72,0'sinin ailesinde psikiyatrik hastalık öyküsü olduğu ve bu hastaların birinci derece akrabalarında ise en sık % 22 ile şizofreninin gözleendiği öğrenilmiştir. Bu sonuçlar, şizofreni hastalığının kalıtsal yatkınlığı ile ilgili literatür bilgileriyle uyumludur (1, 31, 32).

Pozitif ve negatif belirtiler alt ölçeği puanlarının, <40 yaş hastalarda ≥ 40 yaş hastalara göre daha yüksek olduğu, buna karşın Genel psikopatoloji puanlarının ≥ 40 yaş hastalarda daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. PANNS toplam puanlarının ise benzer olduğu, aradaki farkların istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptanmıştır. Ayrıca PANNS toplam puan ve bütün alt ölçek puanlarının kadınlarda erkeklere göre daha düşük düzeylerde olduğu gözlenmiş olsada, aradaki farkların anlamlı olmadığı tespit edilmiştir.

Klozapin başlanma biçimi ve klozapin kullanımına ara verilme durumunun, PANNS toplam puan ve alt ölçek puanlarını etkilemediği, aynı zamanda klozapin dozu arttırılanlarda genel olarak PANNS toplam puan ve bütün alt ölçek puanlarının en düşük düzeylerde kaldığı görülmüştür. Ancak aradaki farkların anlamlı olmadığı saptanmıştır.

Klozapin kullanımına bağlı yan etkilere detaylı bakıldığında; sedasyon % 98, hipersalivasyon % 82, hipotansiyon % 10 ve iştah artışı % 78 olarak bulunmuştur. Çalışmamızda, klozapin kullanımına bağlı ciddi yan etkilerden olan agranülositoza rastlanılmamıştır.

Çalışmamıza katılan olguların, geçmişte ve halen kullandığı diğer psikotrop ilaçlarına bakıldığında; geçmişte en sık SSRI (% 46), daha sonra benzodiyazepin (% 22) ve duygu durum düzenleyici ilaçları kullandıkları (% 16) görülmüştür. Halen en sık SSRI (% 30), daha sonra benzodiyazepin ilaçları (% 16) ve duygu durum düzenleyici ilaçları kullandıkları (% 14) bildirmişlerdir. Hastaların geçmişte, antipsikotik olarak % 74'ünde risperidon kullanım öyküsü varken, % 66'sında olanzapin, % 28'inde aripiprazol, % 26'sında haloperidol % 38'inde

amilsülpirid /sülpirid olduğu öğrenilmiştir. Olguların % 58'inin klozapine ek olarak halen en az bir antipsikotik ilaç daha kullanmaya devam ettiği, bunların içinde en sık % 22 ile aripiprazol ve % 12 ile amilsülpirid olduğu tespit edilmiştir. Çalışmamıza dahil edilen olguların, % 34'ünün halen klozapin dışında ilaç kullanmadığı saptanmıştır. Ayrıca geçmişte hastaların % 58'inin EKT aldığı, % 6'sına TMS uygulandığı, psikososyal tedavi olarak ise % 62'sinin sosyal beceri eğitimi aldığı, % 12'sinin ise psikoterapi aldığı saptanmıştır.

Literatür incelendiğinde ise, klozapin ve farklı antipsikotik ilaçları içeren çoklu antipsikotik tedavi prosedürleri ile ilgili pek çok araştırma olduğu görülmektedir (94, 95). Dirençli şizofreni hastalarında, monoterapi olarak uygulanan klozapin tedavisine yeterli yanıt alınamayan vakalarda, klozapinin tipik veya atipik antipsikotikler ile desteklenmesinin daha iyi sonuçlar verdiği ve sıklıkla bu tedavi prosedürünün uygulandığı görülmüştür (92, 93). Farklı çalışmalarda da, çoklu antipsikotik tedavilerinin hastaların hastaneye yatış süresini ve hastalığın şiddetini azalttığı gösterilmiştir (91). Konuyla ilgili Kennedy ve Procysym (2000) yaptıkları çalışmada, dirençli şizofreni hastalarında klozapin ilaç tedavisinin yetersiz kaldığı vakalarda, tedaviye haloperidol eklendiğinde tedavi sonucunun daha iyi olduğunu göstermiştir (96). Bir başka çalışmada ise, dirençli şizofreni vakalarında klozapinle risperidon beraber kullanıldığında, istatistiksel anlamda çok büyük farklar olmadığı görülmüştür (97, 98). Klozapin ile amisulpiridin kombine uygulandığı çalışmalar da ise, tedavide daha olumlu yanıtlar elde edilmiştir (99, 100). Tüm bu çalışmalar, klozapinin tedaviye dirençli şizofreni vakalarında etkili olduğu, ilgili çalışmalarla benzer sonuçlar göstermektedir (64, 77, 82-85, 88).

Çalışmamızda yer alan hastaların, bazı verileri incelendiğinde, % 38'inin fiziksel hastalık öyküsü olduğu ve bu hastalıkların içinde en sık olarak da % 22 ile diyabet hastalığı görüldüğü tespit edilmiştir. Neonatal dönem, çocukluk ve ergenlik döneminde olumsuz olay yaşayanların oranı % 26; prematür doğum ya da düşük doğum ağırlığı olanların oranı % 6; doğumda yaralanma gibi obstetrik sorun yaşayanların oranı % 12 ve konuşma geriliği yaşayanların oranı ise % 14 olarak tespit edilmiştir. Hastaların hiçbirinde çocuklukta otistik spektrum bozukluğu

saptanmamıştır. Hastalık öncesi stresör faktör olarak, % 46 yakın arkadaş /aile /akraba /komşu ile yaşanan bir sorun olduğu bildirilmiştir. Ayrıca okulda akran zorbalığına maruziyetin % 34, fiziksel tacize maruziyetin % 36 ve cinsel tacize maruziyetin % 16 boyutlarında olması, bu hastaların geçmişte travmatik yaşantılara sıklıkla maruz kalabileceğinin göstergesidir (33).



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmamızdan elde edilen sonuçlar özetlenecek olursa;

- Çalışmamızda, ortalama 7 yıl (0,25-27 yıl) klozapin tedavisi alan hastaların, PANSS değerlerinin ve intihar risklerinin düşük olduğu sonucuna ulaşılmıştır.

- Suisidal öyküsü bulunan hastaların, bulunmayanlara göre daha kısa süreli klozapin kullanım öyküsü olduğu (ortalama 5 yıl) ve aralarındaki farkın anlamlı olduğu saptanmıştır.

- PANNS-Genel psikopatoloji ve PANNS-Toplam puanlarının suisidal öyküsü bulunanlarda bulunmayanlara göre, istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu bulunmuştur.

- Çalışmamıza katılan olguların yaş ile klozapin kullanım süreleri arasında pozitif yönde, anlamlı bir korelasyon olduğu saptanmıştır.

- Çalışmaya alınan hastalarda, ortalama olarak hastalığının 7. yılında klozapin tedavisine geçiş yapıldığı ve kullandıkları Klozapin dozu ortanca değerinin 400 mg (100-800) olduğu saptanmıştır.

- Çalışmamıza katılan olguların, % 88'inde klozapin başlanma nedeninin diğer antipsikotik ilaçlardan fayda görmeme olduğu tespit edilmiştir.

- Hastaların % 60'ında, yataklı serviste yatarak tedavi gördüğü sırada klozapin tedavisi başlandığı görülmüştür. Ayrıca hastanede yatarak tedavi gördükleri gün sayıları incelendiğinde, toplam hastanede yatarak geçirilen sürelerinin 75 (0-720) gün olduğu tespit edilmiştir.

- Çalışmamızdaki şizofreni olgularının % 86'sının bekar olduğu ve % 86'sının ise tek başlarına yaşayamadıkları ve anne-babası ya da kardeşleriyle yaşadığı sonucuna ulaşılmıştır.

- Çalışmamıza katılan şizofreni hastalarının, % 8 'inde alkol kullanımının, % 44'ünde ise sigara kullanımının olduğu tespit edilmiştir.

- Çalışmamıza katılan olguların % 72,0'sinin ailesinde psikiyatrik hastalık öyküsü olduğu ve bu hastaların birinci derece akrabalarında ise en sık % 22 ile şizofreninin görüldüğü saptanmıştır.

- Pozitif ve negatif belirtiler alt ölçeği puanlarının, <40 yaş hastalarda ≥ 40 yaş hastalara göre daha yüksek olduğu, buna karşın Genel psikopatoloji puanlarının ≥ 40 yaş hastalarda daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. PANNS toplam puanlarının benzer olduğu, aradaki farkların istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptanmıştır.

- Ayrıca PANNS toplam puan ve bütün alt ölçek puanlarının kadınlarda erkeklere göre daha düşük düzeylerde olduğu gözlenmiş olsada, aradaki farkların anlamlı olmadığı tespit edilmiştir.

- Klorzapin kullanımına bağlı yan etkilere detaylı bakıldığında; sedasyon % 98, hipersalivasyon % 82, hipotansiyon % 10 ve iştah artışı % 78 olarak bulunmuştur. Çalışmamızda, klorzapin kullanımına bağlı ciddi yan etkilerden olan agranülositoza rastlanılmamıştır.

- Olguların, geçmişte ve halen kullandığı diğer psikotrop ilaçlarına bakıldığında; geçmişte en sık SSRI (% 46), daha sonra benzodiyazepin (% 22) ve duyu durum düzenleyici ilaçları kullandıkları (% 16) görülmüştür. Halen en sık SSRI (% 30), daha sonra benzodiyazepin ilaçları (% 16) ve duyu durum düzenleyici ilaçları kullandıkları (% 14) saptanmıştır.

- Olguların % 58'inin klorzapine ek olarak halen en az bir antipsikotik ilaç daha kullanmaya devam ettiği, bunların içinde en sık % 22 ile aripiprazol ve % 12 ile amilsülpirid olduğu tespit edilmiştir.

- Geçmişte hastaların % 58'inin EKT aldığı, % 6'sına TMS uygulandığı, psikososyal tedavi olarak ise % 62'sinin sosyal beceri eğitimi aldığı, % 12'sinin ise psikoterapi aldığı saptanmıştır.

- Çalışmamızda ki hastaların, bazı verileri incelendiğinde, % 38'inin fiziksel hastalık öyküsü olduğu ve bu hastalıkların içinde en sık olarak da % 22 ile diyabet hastalığı görüldüğü tespit edilmiştir.

- Hastalık öncesi stresör faktör olarak, % 46'sında yakın arkadaş /aile /akraba /komşu ile yaşanan bir sorun olduğu bildirilmiştir. Ayrıca okulda akran zorbalığına maruziyetin % 34, fiziksel tacize maruziyetin % 36 ve cinsel tacize maruziyetin % 16 boyutlarında olduğu saptanmıştır.

Çalışmanın kısıtlılıkları;

- Klozapin tedavisine başlanmadan önce; çalışma hastalarının klinik belirti, klinik değerlendirme (PANSS değeri), beyin MR, EEG gibi radyolojik ve laboratuvar tetkik verilerinin yapılmamış olması,
- Klozapin kan düzeylerinin değerlendirilememesi, kan düzeyi bakılacak laboratuvar teknik şartlarının olmaması,
- Hasta sayımızın kısıtlı olması,

7. ÖZET

AMAÇ: Klozapin, tedaviye dirençli şizofrenide semptomları azaltması ve klinik düzelme sağlaması nedeniyle altın standart tedavi yöntemidir. Bu çalışmada, Klozapin kullanan hastaların sosyodemografik değişkenlerinin, klinik ve laboratuvar özelliklerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

YÖNTEM: Çalışmaya Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Psikiyatri Polikliniğine başvuran ve Klozapin kullanan, DSM-V tanı ölçütlerine göre şizofreni tanısı almış 50 hasta dahil edilmiştir. Hastalar hasta veri kayıt formu, pozitif ve negatif sendrom ölçeği (PANSS) ile değerlendirilmiştir.

BULGULAR: Çalışmamızda, klozapin kullanan şizofreni hastalarının, % 88'inin herhangi bir işte çalışmadığı tespit edilmiştir. Ayrıca, olguların % 88'inde klozapin başlanma nedeninin diğer antipsikotik ilaçlardan fayda görmeme olduğu tespit edilmiştir. Çalışmamızda, klozapin kullanımına bağlı ciddi yan etkilerden olan agranülositoza rastlanılmamış olup, en sık yan etki olarak sırasıyla sedasyon, hipersalivasyon ve iştah artışı gözlenmiştir. Hastalara, hastalığının ortalama olarak yedinci yılında Klozapin tedavisi başlandığı, ortalama 7 yıldır Klozapine devam edildiği, halen kullandıkları Klozapin dozunun ortalamasının 400 mg olduğu belirlenmiştir. Olguların, yaş ile klozapin kullanım süreleri arasında pozitif yönde, anlamlı bir korelasyon saptanmıştır. Olguların % 72'sinin ailesinde psikiyatrik hastalık öyküsü olduğu ve bu hastaların birinci derece akrabalarında ise en sık % 22 ile şizofreninin gözleendiği öğrenilmiştir. Pozitif ve negatif belirtiler alt ölçeği puanlarının, < 40 yaş hastalarda $\geq$ 40 yaş hastalara göre daha yüksek olduğu, buna karşın Genel psikopatoloji puanlarının $\geq$ 40 yaş hastalarda daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Olguların % 58'inin klozapine ek olarak antipsikotik ilaç kullandığını, bu antipsikotiklerin ise en sık aripiprazol (% 22) ve amilsülpirid (% 12) olduğu gözlenmiştir. Hastalık öncesi stresör faktör olarak, % 46 oranında yakın arkadaş, aile, akraba veya komşu ile yaşanan bir sorun olduğu bildirilmiştir. Ayrıca okulda akran zorbalığına maruziyetin % 34, fiziksel tacize maruziyetin % 36 ve cinsel tacize maruziyetin % 16 olduğu saptanmıştır.

SONUÇ: Bu çalışma da, Klozapin kullanan şizofreni hastalarının sosyodemografik verilerinin, hastalığın klinik şiddetinin, ilaç yan etkilerinin ve laboratuvar değerlerinin incelenmesinin literatüre katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Dirençli Şizofreni, Klozapin, yan etki

8. ABSTRACT

Aim : Clozapine is the gold standard treatment modality in treatment-resistant schizophrenia as it reduces symptoms and provides clinical improvement. It was aimed to examine sociodemographic variables, clinical and laboratory characteristics of patients using clozapine.

Method : The study included 50 patients who applied to the Akdeniz University Hospital Psychiatry Outpatient Clinic, were using Clozapine, and were diagnosed with schizophrenia according to the DSM-V diagnostic criteria. Patients were evaluated with the patient data record form and the positive-negative syndrome scale (PANSS).

Results : In our study, it was determined that 88% of schizophrenia patients using clozapine did not work in any job. In addition, it was determined that the reason for starting clozapine in 88% of the cases was not benefiting from other antipsychotic drugs. In our study, one of the serious side effects related to clozapine use, agranulocytosis was not encountered, and the most common side effects were sedation, hypersalivation and increased appetite, respectively. It was determined that the patients were started on clozapine treatment in the seventh year of the disease on average, clozapine was continued for an average of 7 years, and the average dose of clozapine they used was 400 mg. A positive and significant correlation was found between the age of the cases and the duration of clozapine use. It was learned that 72% of the cases had a family history of psychiatric illness, and schizophrenia was the most common with 22% in the first-degree relatives of these patients. Positive and negative symptoms subscale scores were found to be higher in patients aged < 40 years than in patients aged ≥ 40 years, whereas General psychopathology scores were higher in patients aged ≥ 40 years. It was observed that 58% of the cases used antipsychotic drugs in addition to clozapine, and these antipsychotics were aripiprazole (22%) and amylsulpiride (12%). It has been reported that there is a problem with close friends, family, relatives or neighbors at a rate of 46% as a pre-disease stressor factor. In addition, it was determined that exposure to peer bullying at school was 34%, exposure to physical abuse was 36% and exposure to sexual harassment was 16%.

Conclusion : In this study, it is thought that examining the sociodemographic data, clinical severity of the disease, side effects and laboratory values of schizophrenia patients using clozapine will contribute to the literature..

Keywords: resistant Schizophrenia, Clozapine, side effect

9. KAYNAKLAR

1. Öztürk MO, Uluşahin A. Ruh Sağlığı ve Bozuklukları, Ankara; 2015.
2. Amerikan Psikiyatri Birliği. Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Elkitabı, Beşinci Baskı (DSM – 5), Çev. Yayın Yön. Köroğlu E, Ankara: Hekimler Yayın Birliği, 2014.
3. Stahl SM, Stahl'ın Temel Psikofarmakolojisi, Birinci Baskı, Çev. Editörü Alkım T, İstanbul Medikal Sağlık ve Yayıncılık Hiz. Tic. Ltd. Şti., İstanbul; 2015: 180.
4. National İstitute for Health and Care Excellence. Psychosis and schizophrenia in adults: treatment and management. Clinical Guideline 178, 2014. <http://www.nice.org.uk/Guidance/CG178>
5. Uzun Ö, Özşahin A, Özmenler KN, Doruk A, Battal S. Tedaviye dirençli şizofrenide klozapin: üç yıllık izlem. Klinik Psikofarmakoloji Bülteni. 2000;10:74-80
6. Soylu C, Bilici M, Bekaroğlu M, Yıldırım F: Tedaviye dirençli bir grup şizofrenili hastada klozapinin etkinliği. Klinik Psikofarmakoloji Bülteni, 1999;9:34-38.
7. Atkin K, Kendall F, Gould D, Freeman H, Liberman J, O'Sullivan D. Neutropenia and agranulocytosis in patients receiving clozapine in the UK and Ireland. Br J Psychiatry. 1996 Oct;169(4):483-8.
8. Alvir JM, Lieberman JA, Safferman AZ, Schwimmer JL, Schaaf JA. Clozapineinduced agranulocytosis, Incidence and risk factors in the United States. N Engl J Med. 1993 Jul 15;329(3):162-7.
9. Munro J, O'Sullivan D, Andrews C, Arana A, Mortimer A, Kerwin R. Active monitoring of 12,760 clozapine recipients in the UK and Ireland. Beyond pharmacovigilance. Br J Psychiatry. 1999 Dec;175:576-80.
10. Lally J, Gallagher A, Bainbridge E, Avalos G, Ahmed M, McDonald C. Increases in triglyceride levels are associated with clinical response to clozapine treatment. J Psychopharmacol. 2013 Apr;27(4):401-3
11. Okhuijsen-Pfeifer C, Sterk AY, Horn IM, Terstappen J, Kahn RS, Luykx JJ. Demographic and clinical features as predictors of clozapine response in patients with schizophrenia spectrum disorders: A systematic review and meta-analysis. Neurosci Biobehav Rev. 2020 Apr;111:246-252.

12. Umit B. Semiz, Mesut Cetin, Cengiz Basoglu, Servet Ebrinc, Ozcan Uzun, Hasan Herken, Hakan Balibey, Ayhan Algul, Alpay Ates, Clinical predictors of therapeutic response to clozapine in a sample of Turkish patients with treatment-resistant schizophrenia, Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry, Volume 31, Issue 6, 2007, Pages 1330-1336,
13. J.A. Lieberman, A.Z. Safferman, S. Pollack, S. Szymanski, C. Johns, A. Howard, M. Kronig, P. Bookstein, J.M. Kane Clinical effects of clozapine in chronic schizophrenia: response to treatment and predictors of outcome. American Journal of Psychiatry, 151 (1994), pp. 1744-1752
14. Lieberman JA, Stroup TS, Perkins DO. Textbook of Schizophrenia. 1st ed. Washington: American Psychiatric Publishing 2006
15. Üçok A. Sizofreni: Damga, Mitler ve Gerçekler. Psikiyatri Dünyası 1999; 3: 67-71
16. Awad AG, Lapierre YD, Angus C and Rylander A: Quality of life and response to negative symptoms in schizophrenia to haloperidol and the atypical antipsychotic remoxipride. J psychiatry Neurosci 1997, 22(4):244-248
17. Lewis SW Davies L. (2006) Randomised controlled trials of conventional antipsychotic versus new atypical drugs, and new atypical drugs versus clozapine, in people with schizophrenia responding poorly to, or intolerant of, current drug treatment
18. Nasrallah HA, Smeltzer DJ. Contemporary Diagnosis and Management of the Patient with Schizophrenia. Handbooks in Health Care Company; 2002. 248 p.
19. Öztürk O. Ruh Sağlığı ve Bozuklukları. Ankara: Hekimler Yayın Birliği; 1997.
20. ışıık E. Güncel şizofreni. Birinci Baskı, Format Matbaacılık, Ankara, 2006; 17-53.
21. Kraepelin E. Psychiatrie. 8 Auflage. Leipzig: Barth. English translation: Dementia Praecox and Paraphrenia (1919). Reprinted by Krieger: Huntington, New York; 1971
22. Ceylan ME. (2001), Arastırma ve Klinik Uygulamada Biyolojik Psikiyatri, Sizofreni, 1. Cilt, 2. Baskı, İstanbul
23. Bleuler E. Dementia Praecox or the group of Schizophrenias. 1950

24. Çetin M. Psikiyatrinin Kısa Tarihi. In Ceylan ME, Çetin M (editors). Aratırma ve Klinik Uygulamada Biyolojik Psikiyatri, şizofreni-I. Üçüncü Baskı, 1. Cilt içinde. istanbul: Yerküre Yayıncılık, 2005: 1-8
25. Schneider K. Clinical psychopathology.(Trans. by MW Hamilton). 1959.
26. Association AP. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5®): American Psychiatric Pub; 2013
27. Organization WH. The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: clinical descriptions and diagnostic guidelines: World Health Organization; 1992.
28. Kane JM, Honigfeld G, Singer J, Meltzer HY, the Clozaril Collaborative Study Group: Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic: a double-blind comparison with chlorpromazine. Arch Gen Psychiatry 1988; 45:789–796
29. Uzun Ö, Özşahin A, Özmenler KN, Doruk A, Battal S. Tedaviye dirençli şizofrenide klozapin: üç yıllık izlem. Klinik Psikofarmakoloji Bülteni. 2000;10:74-80
30. Bilder RM, Goldman RS, Robinson D, Reiter G, Bell L, Bates JA, et al. Neuropsychology of first-episode schizophrenia: initial characterization and clinical correlates. American Journal of Psychiatry. 2000;157(4):549-59.
31. Koroğlu E, Gulec C. (2007) Psikiyatri Temel Kitabı, Hekimler Yayın Birliği,Ankara.
32. Soygür H, Alptekin K, Atbaşoğlu E.C, Herken H, Şizofreni ve Diğer Psikotik Bozukluklar. Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları, 2007. Syf 28-47.
33. Ceylan ME. Biyolojik Psikiyatri Şizofreni, 1.cilt. IV baskı. 2009.
34. Boyd JH, Pulver AE, Stewart W (1986) Season of birth Schizophrenia and bipolar disorder. Schizophr. Bull; 12:173-185
35. Umut G, Altun ZÖ, Danışmant BS, Küçükparlak İ, Karamustafaoğlu N. Bir eğitim hastanesinde yatarak tedavi gören şizofreni hastalarında tedavi uyumu, içgörü ve agresyon ilişkisi. Dusunen Adam. 2012; 25: 212-20

36. Segal M, Avital A, Rojas M, Hausvater N. Ve ark. Serum prolactine levels in unmedicated first-epizode and recurrent schizophrenia patients: a possible marker fort he disease's subtypes, *Psychiatry research* 127(2004), 227-23
37. Kaplan & Sadock (2005) *Klinik Psikiyatri El Kitabı* 2. baskı; Gunes kitabevi, İstanbul. syf 134-153.
38. Koroğlu E, Gulec C. (2007) *Psikiyatri Temel Kitabı*, Hekimler Yayın Birliği, Ankara
39. Abi-Dargham, A., Do we still believe in the dopamine hypothesis? New data bring new evidence. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2004. 7 Suppl 1: s. S1-5.
40. Tibbo P, Swainson J ve ark. (2003) Prevalence and relationship to delusions and hallucinations of anxiety disorders in schizophrenia. *Depress Anxiety*.17(2):65-72.
41. Soygür H, Alptekin K, Atbaşoğlu E.C, Herken H, Şizofreni ve Diğer Psikotik Bozukluklar. *Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları*, 2007. Syf 28-47.
42. Pulver AE, Stewart W, Carpenter WT ve ark. Factors in schizophrenia: season birth in Maryland, USA. *Br J Psychiatry*. 1983;143:389-396.
43. Brown AS.Prenatal infection as a risk factor for schizophrenia.*Schizophr Bull*,2006 Apr;32(2):200-202.
44. Murray RM, Lewis SW. Is schizophrenia a neurodevelopmental disorder? *Br Med J Clin Res Ed*. 1987 Sep 19;295(6600):681–682.
45. Weinberger DR. Implications of normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 1987 Jul;44(7):660–669.
- 46 .Brown AS, Derkits EJ. Prenatal infection and schizophrenia: a review of epidemiologic and translational studies. *Am J Psychiatry*. 2010 Mar;167(3):261–280.
47. Khandaker GM, Zimbron J, Lewis G, Jones PB. Prenatal maternal infection, neurodevelopment and adult schizophrenia: a systematic review of populationbased studies. *Psychol Med*. 2013 Feb;43(2):239–257.
48. Cannon M, Jones PB, Murray RM. Obstetric complications and schizophrenia: .historical and meta-analytic review. *Am J Psychiatry*. 2002 Jul;159(7):1080– 1092.
49. Bramon E, Walshe M, McDonald C, Martín B, Touloupoulou T, Wickham H. Dermatoglyphics and Schizophrenia: a meta-analysis and investigation of the

impact of obstetric complications upon a-b ridge count. *Schizophr Res.* 2005 Jun 15;75(2-3):399-404.

50. Reichenberg A, Caspi A, Harrington H, Houts R, Keefe RSE, Murray RM, et al. Static and dynamic cognitive deficits in childhood preceding adult schizophrenia: a 30-year study. *Am J Psychiatry.* 2010 Feb;167(2):160–169.

51. Jones P, Rodgers B, Murray R, Marmot M. Child development risk factors for adult schizophrenia in the British 1946 birth cohort. *Lancet Lond Engl.* 1994 Nov 19;344(8934):1398–1402.

52. Rund BR. A review of longitudinal studies of cognitive functions in schizophrenia patients. *Schizophr Bull.* 1998;24(3):425–435.

53. Chance SA, Casanova MF, Switala AE, Crow TJ. Auditory cortex asymmetry, altered minicolumn spacing and absence of ageing effects in schizophrenia. *Brain J Neurol.* 2008 Dec;131(Pt 12):3178–3192.

54. Association AP. American Psychiatric Association Practice Guidelines for the Treatment of Psychiatric Disorders: Compendium 2006. American Psychiatric Pub; 2006. 1624 p.

55. Palmer BA, Pankratz VS, Bostwick JM. The lifetime risk of suicide in schizophrenia: a reexamination. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62:247-253.

56. Yüksel N. Psikofarmakoloji, 2. Baskı. Ankara, Çizgi Tıp Yayınevi, 2003:1-154

57. Breier A., Buchanan RW (1996) Clozapine: Current status and clinical applications. *The New Pharmacotherapy of Schizophrenia.* A. Breier (Ed), Washington, The American Psychiatry Association, s.1-15 .

58. Krupp P, Barnes P. Clozapine associated agranulocytosis risk and etiology. *Br J Psychiatry* 1992;160:38-40.

59. Dettling M, Cascorbi I, Roots I. Genetic Determinants of Clozapine – Induced Agranulocytosis: Recent results of HLA Subtyping in a Non- Jewish Caucasian Sample. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58:93-94.

60. Kane JM. Clinical efficacy of clozapine in treatment refractory schizophrenia: an overview. *Br J Psychiatry* 1992;160:41-45.

61. Kane J, Honigfeld G, Singer J, Meltzer H. the Clozaril Collaborative Study Group: Clozapine for the treatment resistant schizophrenic. *Arch Gen Psychiatry.* 1988;45:789-96.

62. Lehman AF, Kreyenbuhl J, Buchanan RW, Dickerson FB, Dixon LB, Goldberg R, et al. The schizophrenia patient outcomes research team (PORT): Updated treatment recommendations 2003. *Schizophrenia bulletin*. 2004;30(2):193-217.
63. Böke Ö. Tedaviye Dirençli Şizofreni Kavramı. *Psikiyatride Güncel*. 2015
64. Meltzer HY, Alphas LD, Bastani B, Ramirez L, Kwon K. Clinical efficacy of clozapine in the treatment of schizophrenia. *Pharmacopsychiatry*. 1991.
65. Meltzer H, Hippus H. The assessment and management of treatment-resistant schizophrenia in perspective. *European psychiatry*. 1995;10
66. Üçok A, Çikrikçili U, Karabulut S, et al. Delayed initiation of clozapine may be related to poor response in treatment-resistant schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacol*. 2015;30(5):290-295.
67. Stern RG, Kahn RS, Davidson M. Predictors of response to neuroleptic treatment in schizophrenia. *Psychiatric Clinics of North America*. 1993.
68. Bilder RM, Wu H, Chakos MH, Bogerts B, Pollack S, Aronowitz J, et al. Cerebral morphometry and clozapine treatment in schizophrenia. *The Journal of clinical psychiatry*. 1994.
69. Van Kammen DP, Schooler N. Are Biochemical Markers for Treatment-Resistant Schizophrenia State Dependent or Traits? *Clinical neuropharmacology*. 1990;13:S16- S28
70. Cutler NR, Kurtz NM, Murphy MF, Carta A. *Optimizing the Development of Antipsychotic Drugs*: John Wiley & Sons Incorporated; 1997.
71. Verma SK, Subramaniam M, Chong S ve ark. Substance abuse in schizophrenia: A Singapore perspective. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*, 2002; 37:326-328.
72. Van Kammen DP, Marder SR (1995) Clozapine. *Comprehensive Textbook of Psychiatry*, HI Kaplan, BJ Sadock (Ed), 2. Cilt, 6. Baskı, Baltimore, Williams & Wilkins, s.1979-1987.
73. Lindström LH: The effect of long - term treatment with clozapine in schizophrenia: a retrospective study in 96 patients treated with clozapine for up to 13 years. *Acta Psych Scand*, 1988;77:524-529.

74. Jablensky A. Epidemiology of schizophrenia: the global burden of disease and disability. *Eur Arch Psychiatr Clin Neurosci* 2000;250:274-285.
75. Perry PJ, Miller DD, Arndt SV ve ark. (1991) Clozapine and norclozapine plasma concentrations and clinical response of treatment- refractory schizophrenic patients. *Am J Psychiatry*, 148: 231-235.
76. Coşar B, Taner E, Arıkan Z, Işık E: Kronik şizofrenide klozapin etkinliği: 111 hasta üzerinde 2 yıllık izlem çalışması. 34. Ulusal Psikiyatri Kongresi Özet Kitabı, İzmir 1998:239.
77. Voruganti LNP, Heslegrave RJ and Awad AG: Quality of life measurement during antipsychotic drug treatment of schizophrenia. *J Psychiatry Neurosci* 1997, 22(4):267-274
78. Naber, D., Leppig, M., Grohmann, R., Hippus, H.: Efficacy and Adverse Effects of Clozapine in Treatment of Schizophrenia and Tardive Dyskinesia. *Psychopharmacology*, 99 (Suppl): 73 - 76, 1989
79. Lindström LH (1994) Long-term clinical and social outcome studies in schizophrenia in relation to the cognitive and emotional side-effects of antipsychotic drugs. *Acta Psychiatr Scand*, 89(Suppl 380): 74-76.
80. Birsöz, S., Turgay, A.: Psikiyatride İlaç Tedavisi. Medikomat Basım Yayın Lt. Şrk., Ankara, 1994, 167-198.
81. Grohmann M.R, Ruther E, Sassim N, Schmidt LG: Adverse effects of clozapine. *Psychopharmacol*, 1989;99:101-104.
82. Lieberman, J.A., Safferman, A.Z., Pollack, S., Szymanski, S., Johns, C, Hovvard, A., Kronig, M., Booksteln, P., Kane, J.M.: Clinical Effects of Clozapine in Chronic Schizophrenia: Response to Treatment and Predictors of Outcome. *Am. J. Psychiatry*, 151:1744-1752, 1994
83. Krupp P, Barnes P. Clozapine associated agranulocytosis risk and etiology. *Br J Psychiatry* 1992;160(suppl 17):38-40.
84. Dettling M, Cascorbi I, Roots I. Genetic Determinants of Clozapine – Induced Agranulocytosis: Recent results of HLA Subtyping in a Non-Jewish Caucasian Sample. *Arch Gen Psychiatry* 2001; 58:93-94.

85. Haring C, Neudorfer C, Schwitzer J ve ark. (1994) EEG alterations in patients treated with clozapine in relation to plasma levels. *Psychopharmacology*, 114:97-100.
86. Fitton, A., Heel, R.C.: Clozapine, A Review of Its Pharmacological Properties, and Therapeutic Use in Schizophrenia. *Drugs*, 40 (5): 722 - 747, 1990.
87. Hwang MY, Bermanzohn PC Şizofreni ve ek tanılı durumlar, tanı ve tedavi. Çeviri editörü Üçok A, Yelkovan Yayınları 2001; 57-75
88. Essock SM, Hargreaves WA, Covell NH, Goethe J: Clozapine's effectiveness for patients in state hospitals: results from a randomized trial. *Psychopharmacol Bull* 1996; 32:683-697
89. Fitton, A., Heel, R.C.: Clozapine, A Review of Its Pharmacological Properties, and Therapeutic Use in Schizophrenia. *Drugs*, 40 (5): 722 - 747, 1990.
90. Toll, T.: Symposium Molecular Biology of the Dopamine System:Heterojeneity of the Dopamine Receptors. Abstract From 21 st. Annual Meeting of Society for Neuroscience, New Orleans, Louisiana, 1991
91. McCue RE, Waheed R, Urcuyo L. Polypharmacy in patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2003; 64: 984-989
92. Freudenreich O, Goff DC. Antipsychotic combination therapy in schizophrenia: a review of efficacy and risks of current combinations. *Acta Psychiatr Scand* 2002; 106: 323-330
93. Chong MY, Tan CH, Fuji S, Yang SY, Ungvari GS, Si Tianmei, Chung EK, Sim K, Tsang HY, Shinfuku N. Antipsychotic drug prescription for schizophrenia in East Asia: rationale for change. *Psychiatry Clin Neurosci* 2004; 58: 61-67
94. Lerner V, Libov I, Kotler M, Strous RD. Combination of "atypical" antipsychotic medication in the management of treatment- resistant schizophrenia and schizoaffective disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2004;28: 89-98
95. Zink M, Dressing H. Augmentation of clozapine with atypical antipsychotic substances. *Curr Psychiatry Rev* 2005;1: 165-72

96. Kapur S, Roy P, Daskalakis J, Remington G, Zipursky R. Increased dopamine D2 receptor occupancy and elevated prolactin level associated with addition of haloperidol to clozapine. *Am J Psychiatry* 2001;158: 311-314
97. Morera AL, Barreiro P, Cano-Munoz JL. Risperidone and clozapine combination for the treatment of refractory schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 1999; 99: 305-307
98. Honer WG, Thornton AE, Chen EY, Chan RC, Wong JO, Bergmann A, Falkai P, Pomarol-Clotet E, McKenna PJ, Stip E, Williams R, MacEwan GW, Wasan K, Procyshyn R; Clozapine and Risperidone Enhancement (CARE) Study Group. *N Engl J Med* 2006;354: 472-82
99. Jolissaint RC, Joseph A, Kohegyi E, Stokes S, Dadvand M, Paing WW, Shaughnessy RA. Clozapine augmented with risperidone in the treatment of schizophrenia: a randomized, double blind, placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry* 2005; 162: 130-136
100. Zink M, Knopf U, Henn FA, Thome J. Combination of clozapine and amisulpride in treatment-resistant schizophrenia - case reports and review of the literature. *Pharmacopsychiatry* 2004; 37: 26-31
101. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for Schizophrenia. *Schizophrenia Bull* 1987; 13:261-276
102. Aydemir Ö, Köroğlu E. *Psikiyatride Kullanılan Klinik Ölçekler*. 1. baskı. Ankara:Hekimler Yayın Birliği 2006:88-92
103. Kostakoglu AE, Batur S, Tiryaki A, Göğüş A. Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeğinin (PANSS) Türkçe Uyarlamasının Geçerlilik ve Güvenilirliği. *Türk Psikoloji Dergisi* 1999; 14:23-32

EK-1 :

RETROSPEKTİF HASTA VERİSİ KAYIT FORMU

DEĞERLENDİRME TARİHİ VE DEĞERLENDİREN KİŞİ:
ADI-SOYADI:
DOSYA NO:
DOĞUM TARİHİ VE YERİ:
CİNSİYETİ:
EĞİTİMİ:
ÇALIŞMA DURUMU (Daha önce çalışıp çalışmadığı, çalıştıysa toplam kaç yıl çalıştığı, malulen emekli olup olmadığı)
MEDENİ DURUMU (Boşandı mı? Eşini kaybetti mi? Ne kadar süre evli kaldı?):
ÇOCUĞU VAR MI, VARSA SAYISI NE?
YAŞADIĞI ŞEHİR (kaç yıldır burada yaşıyor, GÖÇ ÖYKÜSÜ VAR MI?):
KİMLERLE BİRLİKTE YAŞIYOR?
TELEFON NO:
KENDİNE AİT BİR GELİRİ VAR MI? NE KADAR? (0-2000, 2001-5000, 5001-1000 VE 10000 ÜZERİ) (MALULULİYET AYLIĞI VARSA BELİRTİN)
BAKMAKLA YÜKÜMLÜ OLDUĞU İNSANLAR VAR MI?
ŞAYET KENDİ GELİRİ YOKSA MADDİ OLARAK KİMİN HİMAYESİNDE?
AİLESİNİN GELİR DURUMU NEDİR (0-2000, 2001-5000, 5001-1000 VE 10000 ÜZERİ)
TANI:
ŞİZOFRENİ İSE HANGİ ALT TİP?
HASTALIK BAŞLANGIÇ YAŞI:
HASTALIK ÖNCESİNDE ORGANİK BEYİN BOZUKLUĞU:
HASTALIK ÖNCESİNDE STRESLİ YAŞAM OLAYI ☐ Ciddi hastalık ya da yaralanma ☐ Bir yakınında ciddi hastalık ya da yaralanma

☐ Ebeveyn, eş, çocuk ya da kardeş ölümü ☐ Boşanma ya da ya da bir ilişkiden ayrılma ☐ Yakın arkadaş, akraba ya da komşu ile yaşanan bir sorun ☐ İşten çıkarılmak ya da işini kaybetmek ☐ Başarısız iş arama girişi ☐ Büyük finansal kriz ☐ Adli bir sorun ☐ Çok değer verilen bir şeyin kaybedilmesi ☐ Yeni bir çocuk sahibi olma
HASTALIK ÖNCESİNDE ALKOL/MADDE KULLANIMI:
TOPLAM HASTANEDE YATARAK GEÇİRİLEN ZAMAN:
GEÇMİŞTE KULLANDIĞI DİĞER ANTİPSİKOTİK İLAÇLAR:
GEÇMİŞTE KULLANDIĞI DİĞER PSİKOTROP İLAÇLAR:
HALEN KULLANDIĞI DİĞER ANTİPSİKOTİK İLAÇLAR:
HALEN KULLANDIĞI DİĞER PSİKOTROP İLAÇLAR:
KULLANDIĞI YAN ETKİ GİDERİCİ İLAÇLAR:
GEÇMİŞTE ALDIĞI SOMATİK TEDAVİLER (EKT, TMS GİBİ):
GEÇMİŞTE ALDIĞI PSİKOSOSYAL TEDAVİLER:
SUİSİT ÖYKÜSÜ (KAÇ KEZ, NE ZAMAN VE YÖNTEM):
KENDİNE ZARAR VERME DAVRANIŞI (KAÇ KEZ, NE ZAMAN VE YÖNTEM) :
BAŞKALARINA ZARAR VERME DAVRANIŞI (KAÇ KEZ, NE ZAMAN VE YÖNTEM) :

ANNE (ÖZ-ÜVEY, SAĞ MI, KAÇ YAŞINDA, EĞİTİMİ)
BABA (ÖZ-ÜVEY, SAĞ MI, KAÇ YAŞINDA, EĞİTİMİ)
ANNE-BABA BİRLİKTEMİ YAŞIYOR?
KARDEŞİ VAR MI; VARSA KAÇ KARDEŞLER VE HASTA KAÇINCI ÇOCUK? (EĞER İKİZİ VARSA MOZİGOT MU DİZGOT MU?)
AİLEDE PSİKİYARİK HASTALIK ÖYKÜSÜ (YAKINLIK DERECEİ VE TANISI): ☐ Şizofreni

- ☐ Şizoaffektif bozukluk
- ☐ Bipolar bozukluk
- ☐ Major depresif bozukluk
- ☐ Kaygı bozukluğu
- ☐ Alkol-madde kullanım bozukluğu
- ☐ Kişilik bozukluğu
- ☐ Demans
- ☐ ADHD
- ☐ ASB

AİLEDE FİZİKSEL HASTALIK ÖYKÜSÜ:

- ☐ Diyabet
- ☐ Kalp-damar hastalığı
- ☐ Serebrovasküler hastalık
- ☐ Nörolojik hastalık
- ☐ Malignite

NEONATAL DÖNEM, ÇOCUKLUK VE ERGENLİK DÖNEMİNE AİT OLUMSUZ OLAYLAR

GEBELİK SIRASINDA ANNE YOĞUN STRESE MARUZ KALDI MI?
PREMETÜR DOĞUM YA DA DÜŞÜK DOĞUM AĞIRLIĞI
OBSTETRİK SORUNLAR YA DA DOĞUMDA YARALANMA
KONUŞMA GERİLİĞİ (3 YAŞINDAN ÖNCE KONUŞMANIN GELİŞMEMİŞ OLMASI)
SOSYAL İLİŞKİLERDE GEREKLİ BECERİLERİN GERİLİĞİ (YİNE 3 YAŞA KADAR)
OKULDA AKRAN ZORBALIĞINA MARUZ KALMIŞ OLMA
FİZİKSEL TACİZE MARUZ KALMA
CİNSEL TACİZE MARUZ KALMA
ÇOCUKLUKTA ADHD TANISI
ÇOCUKLUKTA DAVRANIM BOZUKLUĞU TANISI

ÇOCUKLUKTA OTİSTİK SPEKTRUM BOZUKLUĞU TANISI

ÇOCUKLUKTA ÇOCUKLUK DÖNEMİNDE DEPRESYON YA DA ANKSİYETE TANISI

ALKOL-MADDE KULLANIMI (SÜRE VE SIKLIK):
--

SİGARA KULLANIMI (SÜRE VE MİKTAR):

EK FİZİKSEL HASTALIK ÖYKÜSÜ:

- ☐ HT
- ☐ Diyabet
- ☐ Hiperlipidemi
- ☐ Tiroid hastalıkları
- ☐ Kalp-damar hastalıkları
- ☐ Serebrovasküler hastalık
- ☐ Epilepsi

KULLANDIĞI PSİKİYATRİ DIŞI İLAÇLAR:
--

AMELİYAT VE TRAVMA ÖYKÜSÜ:

KAFA TRAVMASI:

EŞLİK EDEN NÖROLOJİK HASTALIK:

HERHANGİ BİR FİZİKSEL YA DA CİNSEL SALDIRIYA MARUZ KALDI MI?

BAŞKALARINA YÖNELİK SALDIRGAN DAVRANIŞLARI OLDU MU?
--

HERHANGİ BİR SUÇ İLE İLİŞKİLİ OLARAK HAKKINDA YASAL BİR İŞLEM YAPILDI MI?
--

KLOZAPİN TEDAVİSİNE NE ZAMAN BAŞLANDI (HASTALIĞIN KAÇINCI YILINDA)?:

KLOZAPİN TEDAVİSİNE BAŞLANMA NEDENİ:

KLOZAPİN TEDAVİSİNE BAŞLAMA BİÇİMİ (YATARAK YA DA AYAKTAN):
--

KAÇ YILDIR KLOZAPİNE DEVAM EDİYOR?

KLOZAPİN KULLANIMINA BAŞLANGIÇ DOZU:

KLOZAPİN BAŞLANDIKTAN SONRA ULAŞILAN OPTİMAL DOZ:
KLOZAPİN BAŞLANDIKTAN SONRA OPTİMAL DOZA ULAŞMA SÜRESİ:
HALEN KULLANDIĞI KLOZAPİN DOZU:
KLOZAPİN KULLANIMINA ARA VERİLDİ Mİ YADA TAMAMEN KESİLDİ Mİ? NEDEN?
KLOZAPİN DOZUNDA DEĞİŞİKLİK OLDU MU ? ARTMA YA DA AZALMA? NEDEN?
KLOZAPİN KULLANIMINA BAĞLI OLARAK ORTAYA ÇIKAN YAN ETKİLER: (SEDASYON, HİPERSALİVASYON, HİPOTANSİYON, İŞTAH ARTIŞI, ENÜREZİS)
KLOZAPİN KULLANIMINA BAŞLADIKTAN SONRA ORTAYA ÇIKAN ADVERS OLAYLAR (NÖBET, MYOKARDİT, TROMBOEMBOLİ VB):
KLOZAPİN KULLANIMINA BAŞLADIKTAN SONRA KİLODA DEĞİŞİKLİK (NE KADAR ARTTI YA DA AZALDI?):

Boy:
Kilo:
Bel bölgesi:
BKİ:
TA:
NABİZ:

GÖRÜNTÜLEME (EEG, MR YADA BT) LAB BULGULARI:

Ek2. POZİTİF VE NEGATİF SENDROM ÖLÇEĞİ (PANSS)

Yok (1) Çok Hafif (2) Hafif (3) Orta Düzeyde
(4) Orta Derecede Ağır (5) Ağır (6) Çok Ağır (7)

Pozitif Belirtiler Ölçeği (P)							
P1 Sanrılar	1	2	3	4	5	6	7
P2 Düşünce dağınıklığı	1	2	3	4	5	6	7
P3 Varsanılar	1	2	3	4	5	6	7
P4 Taşkınlık	1	2	3	4	5	6	7
P5 Büyüklük duyguları	1	2	3	4	5	6	7
P6 Şüphencilik/ kötülük görme	1	2	3	4	5	6	7
P7 Düşmanca tutum	1	2	3	4	5	6	7
Negatif Belirtiler Ölçeği (P)							
N1 Duygulanımda küntleşme	1	2	3	4	5	6	7
N2 Duygusal içeçekilme	1	2	3	4	5	6	7
N3 İlişki kurmada güçlük	1	2	3	4	5	6	7
N4 Pasif biçimde kendini toplumdandan çekme	1	2	3	4	5	6	7
N5 Soyut düşünme güçlüğü	1	2	3	4	5	6	7
N6 Konuşmanın kendiliğinden ve akıcılığının kaybı	1	2	3	4	5	6	7
N7 stereotipik düşünme	1	2	3	4	5	6	7

Genel Psikopatoloji Ölçeği (G)							
G1 Bedensel kaygı	1	2	3	4	5	6	7
G2 Anksiyete	1	2	3	4	5	6	7
G3 Suçluluk duyguları	1	2	3	4	5	6	7
G4 Gerginlik	1	2	3	4	5	6	7
G5 Manyerizm ve vücut duruşu	1	2	3	4	5	6	7
G6 Depresyon	1	2	3	4	5	6	7
G7 Motor yavaşlama	1	2	3	4	5	6	7
G8 İşbirliği kuramama	1	2	3	4	5	6	7
G9 Olağandışı düşünce içeriği	1	2	3	4	5	6	7
G10 Yönetim bozukluğu	1	2	3	4	5	6	7
G11 Dikkat azalması	1	2	3	4	5	6	7
G12 Yargılama ve içgörü eksikliği	1	2	3	4	5	6	7
G13 İrade bozukluğu	1	2	3	4	5	6	7
G14 Dürtü kontrolsüzlüğü	1	2	3	4	5	6	7
G15 Zihinsel aşırı uğraş	1	2	3	4	5	6	7
G16 Aktif biçimde sosyal kaçınma	1	2	3	4	5	6	7

PANSS POZİTİF SEMPTOM TOPLAMI :

PANSS NEGATİF SEMPTOM TOPLAMI :

PANSS GENEL PSİKOPATOLOJİ TOPLAMI :

PANSS GENEL TOPLAM :

