

T.C.
ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**KLOZAPİN KULLANAN VE KULLANMAYAN
ŞİZOFRENİ HASTALARINDA İŞLEVSELLİĞİN
VE İŞLEVSELLİĞİ ETKİLEYEN
FAKTÖRLERİN İNCELENMESİ**

UZMANLIK TEZİ
DR. UFUK KESKİN

DANIŞMAN
Doç. Dr. Vesile ALTINYAZAR

AYDIN-2018

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimi ile eğitimime değerli katkısı olan, tez çalışma sürecinde benden ilgi, tecrübe ve desteğini esirgemeyip her zaman yol gösteren ve yanımda olduğunu hissettiren tez danışmanım Doç. Dr. Vesile Altınyazar'a;

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden çok şey öğrendiğim, araştırmaya teşvik eden, yol gösterici ve mesleki gelişimimde önemli yeri olan, usta-çırak ilişkisinde beni yetiştiren ve rol model olan sayın hocam Prof. Dr. Levent Sevinçok' a;

Uzmanlık eğitimim için ayırdıkları zaman, paylaştıkları deneyimler ve kazandırdıkları değerli bilgiler için Adnan Menderes Üniversitesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'ndaki hocalarım, Prof. Dr. Ferhan Dereboy, Prof. Dr. Çiğdem Dereboy, Prof. Dr. Mehmet Eskin, Dr. Öğr. Üyesi Bilge Doğan, Dr. Öğr. Üyesi Çağdaş Öykü Memiş ve Dr. Öğr. Üyesi Yaşan Bilge Şair'e canı gönülden ve en kalbi duygularıyla;

Rotasyon eğitimlerim sırasında bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım Adnan Menderes Üniversitesi Nöroloji Anabilim Dalı Başkanı Prof.Dr.Ali Akyol ve Nöroloji Anabilim Dalının değerli hocalarına;

Araştırmanın verilerinin toplanmasında yardımcı olan Dr. Emre Demir kardeşime;
Hayatımın her alanında sevgi ve sabırla yanımda olan sevgili eşim Dr. Tuba Uslay Keskin'e;

Sonsuz teşekkürlerimi bir borç bilirim...

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	I
TABLolar DİZİNİ	III
EKLER DİZİNİ	V
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Şizofreni Tanısı	3
2.2. Şizofreni Tarihçesi	3
2.3. Epidemiyoloji	4
2.4. Etyopatogenez	5
2.5. Farmakoterapi.....	6
3. YÖNTEM.....	13
3.1. Çalışmaya Alınma Kriterleri	13
3.2. Çalışmadan Dışlanma Kriterleri	14
3.3. Çalışmada Kullanılan Gereçler.....	14
3.4. Verilerin Değerlendirilmesi.....	16
4. BULGULAR	18
5. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	40
ÖZET	45
ABSTRACT	47
KAYNAKLAR.....	49
EKLER	56

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Hastaların tedavilerinde kullanılan antipsikotiklerin kullanım sıklığı	18
Tablo 2. Klorapin kullanan ve kullananmayan hastalarda demografik özellikleri	19
Tablo 3. Klorapin kullanan ve kullananmayan hastaların genel sağlık durumları ile ilgili özellikleri.....	21
Tablo 4. Hastaların ek psikiyatrik hastalık ve tedavi ile ilgili özellikleri.....	22
Tablo 5. Klorapin kullanan ve kullananmayan hastaların PANSS pozitif puanlarının karşılaştırılması	23
Tablo 6. Klorapin kullanan ve kullananmayan hastaların PANSS negatif puanlarının karşılaştırılması	23
Tablo 7. Klorapin kullanan ve kullananmayan hastaların PANSS genel psikoloji puanlarının karşılaştırılması	23
Tablo 8. Klorapin kullanan ve kullananmayan hastaların PANSS toplam puanlarının karşılaştırılması	24
Tablo 9. Klorapin kullanan ve kullananmayan hastalarda anksiyete bozukluğu tanı oranlarının karşılaştırılması.....	24
Tablo 10. Klorapin kullanan ve kullananmayan hastaların Beck Anksiyete Ölçeğinden aldıkları puanların karşılaştırılması.....	24
Tablo 11. Klorapin kullanan ve kullananmayan hastalarda depresyon tanı oranlarının karşılaştırılması	25
Tablo 12. Klorapin kullanan ve kullananmayan hastaların Calgary Depresyon Ölçeğinden aldıkları puanların karşılaştırılması.....	25
Tablo 13. Klorapin kullanan ve kullananmayan hastaların Simpson-Angus Nöroleptiklere Bağlı Hareket Bozukluklarını Değerlendirme Ölçeğinden (SAS) aldıkları puanların karşılaştırılması	26
Tablo 14. Klorapin kullanan ve kullananmayan hastalarda obsesif kompulsif bozukluk tanı oranlarının karşılaştırılması.....	26
Tablo 15. Klorapin kullanan ve kullananmayan hastaların Yale Brown Ölçeği puanlarının karşılaştırması	27

Tablo 16. Klorzapin kullanan ve kullanmayan hastaların WHODAS Ölçeği puanlarının karşılaştırılması.....	28
Tablo 17. Hastaların cinsiyetlerine göre WHODAS 2.0 ölçeğinden aldıkları puanların karşılaştırılması	29
Tablo 18. Hastaların medeni durumlarına göre WHODAS 2.0 ölçeğinden aldıkları puanların karşılaştırılması	30
Tablo 19. Hastaların eğitim durumlarına göre WHODAS 2.0 ölçeğinden aldıkları puanların karşılaştırılması	31
Tablo 20. Düzenli egzersiz yapma alışkanlığı olan ve olmayan hastaların WHODAS 2.0 ölçeğinden aldıkları puanların karşılaştırılması	32
Tablo 21. Alkol bağımlılığı/kötüye kullanımı kriterlerini karşılamayan ama alkol kullanan ve kullanmayan hastaların WHODAS 2.0 ölçeğinden aldıkları puanların karşılaştırılması	33
Tablo 22. Obsesif Kompulsif Bozukluk tanısı olan ve olmayan hastaların WHODAS 2.0 ölçeğinden aldıkları puanların karşılaştırılması	34
Tablo 23. Hastaların WHODAS 2.0 ölçeğinin alt alanlarından aldıkları puanlar ile yaş ve SAS, PANSS, Beckanksiyete, Calgary depresyon, Yale Brown ölçeklerinden aldıkları puanlar arasındaki korelasyon.....	36
Tablo 24. Duygudurum dengeleyicilerin işlevsellik düzeyi üzerindeki etkileri.....	38
Tablo 25. Çoklu doğrusal regresyon analizi sonuçları	39

EKLER DİZİNİ

Ek 1. Etik Kurul Onayı	56
Ek 2. Tez Adı Onay Yazısı	57
Ek 3. Uygulama Formu	58



1. GİRİŞ

Şizofreni terimi tıp literatürüne bu yüzyılın başında İsviçreli psikiyatr Bleuler tarafından kazandırılmıştır (1). Nedenini hala tam olarak bilinmemekle birlikte; düşünme, algı, duygulanım ve sosyal davranış bozukluklarını içeren bir tür mental bozukluk olarak tanımlanmaktadır(1). Dünya genelinde 21 milyondan fazla kişiyi etkileyen ciddi bir hastalıktır (2). Erkeklerde kadınlara göre daha sık görülmektedir ve daha erken yaşlarda ortaya çıkmaktadır (2). Erişkinlerde prevalansı 1000 kişide bir ile 18, insidansı ise 1000 kişide bir ile 7,5 arasında değişmektedir(3). Şizofreni hastalarının yaklaşık yarısında sosyal ve kişiler arası ilişkilerde bozulma mevcuttur. Çoğunlukla iş ve eğitim hayatı etkilenir. Bu hastalar damgalanma ve ayrımcılığa maruz kalırlar (2). Şizofreni hastalarının %25-50'si intiharı dener ve %10'u başarılı olur. Şizofreni hastalarının yaşam boyu ölüm oranı genel topluma göre sekiz kat daha fazladır. (4) Şizofreni hastalarında yaşam beklentisi topluma göre 20-30 yıl daha kısadır. Bunun nedeni sadece intihar oranları değil aynı zamanda, bazı antipsikotik ilaçların da riski arttırdığı kardiyovasküler rahatsızlıklar, obezite ve diyabet gibi metabolik durumlardan dolayıdır (4).

Şizofreni semptomları pozitif ve negatif semptomlar olarak ikiye ayrılır. Pozitif semptomlar psikotik epizodlara girildiğinde aniden ortaya çıkabilir. Antipsikotiklerin en etkili olduğu semptomlar pozitif semptomlardır (4). Negatif semptomlar ise emosyonel, sosyal, toplumsal, bilişsel ve davranışsal işlevlerin azalması olarak tanımlanır. Duygusal küntleşme, ilişkilerde azalma, pasiflik, soyut düşüncede zorlanma gibi semptomlar negatif semptomlara örnek verilebilir (4). Negatif semptomlar, pozitif semptomlar kadar belirgin olmasa da hastanın işlevselliği üzerinde oldukça belirleyicidir.

Psikotik bozukluğu olan hastalarda pozitif semptomlar üzerinde birinci kuşak antipsikotikler yıllardır kullanılmaktadır. Bu antipsikotiklerin şizofreninin akut tedavisinde ve nüksün önlenmesinde değerleri yadsınamaz ancak hastaların %20-30'unun akut tedaviden neredeyse hiç yarar görmedikleri, %20-30'unun yeterli sürdürüm tedavisine karşın akut epizoddan bir veya iki yıl sonra nüks gösterdikleri bilinmektedir(4).

Klozapinin klinik uygulamaya girmesiyle birlikte 'atipik antipsikotik' kavramı yaygınlık kazanmıştır. Klozapin ekstrapiramidal yan etki açısından belirgin üstünlüğü olan ve terapötik avantajı kanıtlanan ilk antipsikotiktir (4). Yaklaşık 20 yıldır ikinci kuşak atipik antipsikotikler (risperidon, olanzapin, amisülpirid, ziprasidon ve aripiprazol) ülkemizde klinik

uygulamaya girmiş bulunmaktadır. Bu ilaçların özellikle ekstrapiramidal belirtilerin oluşmasını sağlayan D₂ reseptörlerine konvansiyonel antipsikotiklere göre daha zayıf bağlanması işlevsellik üzerine olumlu katkı sağlamaktadır (4).

Klozapinin dikkat, bellek, akıcı konuşma ve yürütücü fonksiyonlar üzerine olumlu etkileri olduğuna dair kanıtlar mevcuttur. Ayrıca başka çalışmalarda da problem çözme, pozitif ve negatif semptomlar, yaşam kalitesi üzerinde olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir. İntihar riskini azalttığı kanıtlanan tek antipsikotik klozapindir (4). Klozapinin diğer antipsikotiklerden farklı olarak 5HT₆ ve 5HT₇ reseptörlerine bağlanması işlevsellik üzerine olumlu etki yapıyor olabilir. Klozapin tedavisi alan hastaların bilişsel, kişiler arası ve mesleki işlevsellik açısından normale yakın bir uyanış göstermeleri nadir değildir. Bu etki düzeyinin hangi farmakolojik mekanizma ile açıklanabileceği ise tam olarak bilinmemekle birlikte tipik antipsikotiklerde böyle bir etki gözlenmemiştir(4).

Türkiye’de yapılan çalışmalarda da şizofreni hastalarında klozapin kullanımının klinik düzelmede oldukça etkin olduğu, pozitif ve negatif semptomlar üzerine olumlu etkileri olduğunu gösteren pek çok çalışma yapılmıştır(5, 6). Ayrıca yapılan çalışmalarda klozapinin diğer antipsikotiklere göre yan etki profili değerlendirilmiş olup, anlamlı farklılık bulunmamıştır(5, 6). Ancak yapılan çalışmalar direkt olarak hastaların işlevselliğini ölçmemiştir ve şizofreni hastalarında işlevsellik üzerine yeterli bilgi yoktur.

Bu çalışmanın amacı tedavilerinde Klozapin kullanılan ve kullanılmayan şizofreni ve şizoaffektif bozukluk hastalarında işlevselliği karşılaştırmak ve Klozapinin işlevsellik üzerine etkisini değerlendirmektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Şizofreni tanısı

Klinik uygulamada şizofreni tanısı DSM-V kriterlerine göre konmaktadır(7). Bu tanı kriterlerine göre; bir aylık sürenin önemli bir kesiminde sanrılar, varsanılar, dezorganize konuşma, ileri derecede dezorganize ya da katatonik davranış, negatif belirtiler, yani duygusal katılımda azalma ya da kalkışamama semptomlarının iki ya da daha fazlasının bulunması gerekmektedir. Bu bozukluğun başlangıcından itibaren geçen zamanın önemli bir kısmında iş, kişilerarası ilişkiler ya da kendine bakım gibi bir ya da birden çok ana alanda işlevsellik düzeyi bozulmuştur. Belirtileri en az 6 ay sürer. Şizoaffektif bozukluk ya da psikotik özellikler gösteren depresyon ve bipolar bozukluk dışlanmış olmalıdır. Belirtiler bir maddenin (kötüye kullanılan madde ya da ilaç vb.) ya da başka bir sağlık durumunun fizyolojiyle ilgili etkilerine bağlanamaz. Otizm açılımı kapsamında bir bozukluk yada 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(7).

2.2. Şizofreni tarihçesi

Şizofreni benzeri semptomlara sahip vaka tanımları tarih boyunca yapılmasına rağmen, ilk kapsamlı tanımlamalar 18. yüzyılın başlarında yapılmıştır (8). Modern şizofreni kavramı, ilk olarak 20. yüzyılın başında Alman psikiyatr Emil Kraepelin tarafından resmileştirilmiştir(9). Kraepelin, şiddetli akıl hastalığını iki ana kutuba ayıran ilk kişi oldu. Klinik tabloya karışık ruh hâlinin hakim olduğu ve nüks ve remisyonla seyreden bir grup hasta tanımladı ve bu hastalığı 'manik depresif akıl hastalığı' olarak isimlendirdi. Diğer grup ise, çoğu zaman ergenlik çağında ortaya çıkan, uzun seyirli, şiddetli sosyal ve işlevsel özrürlük ile karakterize bir bozukluk olarak tanımlandı ve 'demantia praecox' olarak adlandırdı. Ancak bu tanımlamaların sınırlılıkları vardı, örneğin hastalığın her zaman genç insanlarla sınırlı kalmadığı, bunamaya ilerlemesinin kaçınılmaz olmadığı ve bazı bireylerde iyileşme görülebildiği ortaya çıkmıştır (10).

İsviçreli psikiyatr Eugen Bleuler 1911 yılında "şizofreni" terimini geliştirmiştir ve bu terim hızla 'demantia praecox'un yerini almıştır (11). 1959 yılında Kurt Schneider, organik

beyin hastalığı bulunmadığı durumlarda, şizofreni tanısı koydurabilecek semptomların bir listesini hazırlamıştır(12). ‘Birinci sıra belirtiler’ olarak adlandırılan bu semptomlar nispeten kolayca ortaya çıkarılabildiği ve güvenilir şekilde tanımlandığı için teşhis konmasında son derece etkili olmuşlardır.

Schneider’in birincil sıra belirtileri şunlardır:

- Emir veren sesler
- Kendi aralarında hasta hakkında konuşan sesler
- Bedensel varsanılar (tıbbi kaynağı olmayan, gerçek dışı bedensel belirtiler, örneğin kolunu uzamış hissetme, çeneyi çürümüş hissetme).
- Düşüncelerin kontrol edildiği (düşünce sokulması, çekilmesi vs.) düşüncesi
- Düşüncelerin yayınlandığı düşüncesi
- Hareketlerin, algıların vs, dış güçler tarafından kontrol edildiği düşünceleri

Dünya sağlık örgütü tarafından 1979 yılında yayınlanan, Dünya çapında birçok merkezde yürütülen ‘Şizofreni Uluslararası Pilot Çalışması’ raporuna göre, sıkı tanı kuralları kullanıldığında şizofreninin klinik tablosunda yüksek derecede tutarlılık sağlandığını ileri sürülmüştür (13). Amerikan Psikiyatri Derneği tarafından yayınlanan *Zihinsel Bozuklukların Teşhis ve İstatistikleri El Kitabı*’nda tanı ölçütleri belirlenmiştir (14). Günümüzde 2013 yılında güncellenmiş olan *Zihinsel Bozuklukların Teşhis ve İstatistikleri El Kitabı*’ (DSM-5) belirlenmiş olan ve 1992 yılında güncellenmiş olan ‘uluslar arası hastalıkların sınıflandırması’ (ICD-10) tarafından belirlenen tanı ölçütleri kullanılmaktadır (7, 15).

2.3. Epidemiyoloji

Şizofreni Dünya genelinde halen 21 milyondan fazla kişiyi etkilemektedir(2) ve bu kişilerin büyük kısmı gelişmekte olan ya da az gelişmiş ülkelerde bulunmaktadır (1). Sanayileşmiş ülkelerde bir yıllık insidansı, 100.000 nüfus başına 10-70 iken % 0,5-1 oranında yaşam boyu gelişme riski bulunmaktadır(16). Şizofreninin tüm toplumlarda ve coğrafi alanlarda görüldüğü, insidans ve prevalans oranlarının dünyanın farklı yerinde birbirine yakın olduğu bildirilmiştir(3). Son zamanlarda yapılan araştırmalar, şehir merkezlerinde doğan veya yetişen insanlarda şizofreni gelişme riskinin arttığını göstermektedir(17). Ayrıca düşük sosyoekonomik düzey, etnik azınlıklar, mülteciler gibi dezavantajlı gruplarda insidans daha

yüksektir (18, 19). Hastalığın başlangıcı tipik olarak 20 – 39 yaşları arasında görülür ancak ergenlik döneminde ya da 70 yaş civarında da ortaya çıkabilir. Şizofreni prevalansı yapılan çalışmalarda geniş bir aralıkta olduğu ve kadınlarla erkekler arasında prevalans açısından anlamlı bir fark olmadığı raporlanmıştır (20). En sık ortaya çıktığı yaş dönemi erkeklerde 20 - 28, kadınlarda ise 26 - 32 yaşlarıdır(16). Şizofreni prevalansı her iki cinsiyette de bekarlarda daha yüksektir (19).

Şizofreni için en önemli risk faktörü genetikdir. Akrabaları arasında şizofreni olanlarda şizofreni gelişme olasılığı daha yüksektir(21-23). Tek yumurta ikizinde şizofreni olanlarda şizofreni gelişme riski %50'dir (19). Gebelikte annenin geçirdiği enfeksiyonlar, prenatal dönemde yaşanan obstetrik komplikasyonlar ya da geç kış / erken bahar döneminde doğmak ileriki yıllarda şizofreni gelişme riskini artırır(24, 25). Bunların dışında ilaç kötüye kullanımı, göç, stres verici yaşam olayları gibi etkenlerin birer risk faktörü olduğu düşünülmektedir (17, 19).

2.4. Etiyopatogenez

Patogenetik kuramlar, nöroanatomiden nörokimyasal, nörofizyolojik ve nöropsikolojik bulgularla kadar, her seviyedeki beyin yapısını ve fonksiyonunu kapsar. Günümüzde, bu mekanizmalar hakkında sadece kısmi bilgi mevcuttur.

Şizofrenide, lateral ventriküllerde genişleme olduğu bilinmektedir (26). Bunun dışında da çeşitli morfolojik anormallikler bildirilmiştir. Şizofreni hastaları, özellikle temporal loblarda, sulkuslarda genişleme ve korteks hacminde azalma olan çok daha küçük beyinlere sahip olduğu gözükmemektedir (27). Ek olarak şizofreni hastalarında frontal korteks kan akımının azaldığını gösteren çalışmalar mevcuttur (19, 28).

Şizofreni patogenezinde ve tedavisinde yer alan primer nörotransmitterler dopamin ve serotoninidir. Son zamanlarda glutamat ve γ -aminobütirik asidin (GABA) de patogenezinde yer aldığına yönelik teoriler mevcuttur. Semptomlar, bilişsel işlevler ve nörokimya arasındaki ilişkileri anlamak, ilaç etki mekanizmalarını araştırmada önemlidir. Hastalık öncesinde IQ'un daha düşük olması (29) ve hafıza, yürütme gibi işlevlerde yetersizlikler (30) şizofreni bozukluğunun birincil bilişsel defisitleridir. Eğitim hayatında başarısızlık, kaçınmacı sosyal davranış, çocukluk çağında şizoid ve şizotipal kişilik özellikleri, hareket ve duruş anormallikleri hastalığın başlangıcından çok önce mevcut olabilir ve ileride hastalığın gelişeceğine yönelik öncü bilgiler verebilir (19, 31).

2.5. Farmakoterapi

Şizofrenide farmakolojik tedavisinin amacı, semptomları ve işlevsel bozuklukları en aza indirmek ve bireylerin mümkün olduğunca kişisel hedeflerine ulaşmalarını sağlamaktır. Antipsikotik ilaçlar çoğunlukla, halüsinasyon, sanrı, dezorganize konuşma ya da davranış gibi pozitif belirtilerin ve anhedoni, avolüsyon, aloji, affektif düzleşme, sosyal çekilme gibi negatif belirtilerin tedavisinde kullanılır. Bunların dışında, saldırganlık ve düşmanlık gibi davranış bozukluklarını tedavi etmek ve anksiyeteyi, intihar girişimlerini azaltmak amacıyla da kullanılır (32). Anksiyolitikler, antidepresanlar ve duyu durum dengeleyici ilaçlar genellikle yardımcı tedaviler olarak kullanılmaktadır. Bilişsel bozuklukların şizofrenide yaygın olması ve işlevsellik ile ilişkili olması nedeniyle, bilişsel işlevselliğin artırılması farmakoterapinin önemli bir hedefi olmuştur.

1950'lerin başında klorpromazinin antipsikotik etkilerinin keşfi ile şizofreni için etkili bir farmakolojik tedavi dönemi başlamıştır. Klorpromazin Birleşik Devletler'de 1954 yılında piyasaya sürülmüştür. Sonraki otuz yıl boyunca benzer terapötik etkilere sahip olan flufenazin, haloperidol, perfenazin ve tioridazin gibi ilaçlar klorpromazini takip etmişlerdir. Birinci kuşak antipsikotikler olarak adlandırılan bu ilaçlar, beyindeki presinaptik ve postsinaptik dopamin reseptörlerini bloke eder ve frontal, kortikal ve limbik bölgelerde dopamin blokajı ile antipsikotik etki gösterdiği düşünülmektedir. Birinci kuşak antipsikotikler, ayrıca yan etkilere neden olduğu düşünülen diğer nörotransmitter sistemler ile de etkileşime girmektedir(32). 1964 yılında Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Akıl Sağlığı Enstitüsü (NIMH) önderliğinde yürütülen bir araştırma göre birinci kuşak antipsikotik ilaçların pozitif semptomlar üzerinde plaseboya göre daha etkili olduğunu gösterdi (33). Aynı çalışmada antipsikotik tedavi ile pozitif ve negatif semptomlar düzeldi, ancak pozitif semptomlar negatif belirtilere göre daha büyük ve daha tutarlı yanıt verdi (33). Başka çalışmalarda da antipsikotik tedavisini düzenli alan remisyonndaki hastalarda, düzenli tedavi almayan hastalara göre relaps ve nüks riskinin yaklaşık üç kat daha düşük olduğu gösterilmiştir (34).

İkinci kuşak antipsikotik ilaçların piyasaya sürülmesi 1990 yılında klozapin ile başlamıştır. Klozapin, refrakter semptomları olan hastalarda klorpromazinden daha etkili olduğu gösterildikten sonra FDA tarafından onaylanmıştır. Tedaviye dirençli hastalarda klorpromazinle karşılaştırıldığında, klozapin ile tedavi edilen hastaların %30'u pozitif

semptom yanıtı kriterlerini karşılarlarken, klorpromazin ile tedavi edilen hastaların sadece % 4'ü kriterleri karşılamıştır (35). Bununla birlikte, klozapinin agranülositoz ve diğer hayati tehlike altındaki yan etki riski büyük ölçüde kullanımını sınırlamıştır (32).

Klozapinin farmakolojik profili, dopamin dışındaki nörotransmitter reseptörleri üzerinde belirgin etkilidir ve klorpromazin benzeri ilaçlarınkinden farklı bir yan etki profiline sahiptir ve klozapine farmakolojik olarak benzerlik gösteren ikinci nesil ilaçların geliştirilmesi ve piyasaya sürülmesine yol açmıştır. Risperidon, olanzapin, ketiapin, ziprasidon ve aripiprazol gibi bu ilaçlar agranülositoz riski olmaksızın klozapinin üstün etkinliğini taklit etmeye çalışmıştır. Birinci kuşak ilaçlarda olduğu gibi, ikinci kuşak antipsikotikler de presinaptik ve postsinaptik dopamin reseptörlerini etkiler, ancak diğer farmakolojik özelliklerinin terapötik etkilerini ve yan etkilerini önemli ölçüde etkilediği düşünülmektedir(32). İkinci kuşak antipsikotikler, önerilen antipsikotik dozlarda birinci kuşak ilaçlardan daha az ekstrapiramidal yan etki üretmektedir.

Birinci ve ikinci kuşak antipsikotikler aşağıda listelenmiştir.

<i>Birinci Kuşak Ajanlar (Tipik Antipsikotikler)</i>	<i>İkinci Kuşak Ajanlar (Atipik Antipsikotikler)</i>
Klorpromazin	Klozapin
Mesoridazin	Risperidon
Tioridazin	Olanzapin
Loksapin	Ketiapin
Molindon	Amisülpirid
Tiotiksen	Aripiprazol
Perfenazin	Ziprasidon
Trifloperazin	
Flufenazin	
Haloperidol	

Şizofreninin nörokimyası ve antipsikotiklerin etki mekanizması

Dopamin

Klorpromazin kullanımının erken dönemlerinde, klinik düzelmeye genellikle Parkinsonizm benzeri semptomların eşlik ettiği gözlemlenmiş ve bu durum antipsikotiklerin dopaminerjik yollara etkisi üzerine odaklanılmasına yol açmıştır. 1963 yılında Carlsson ve Lindqvist, antipsikotiklerin beyin dopamin döngüsünü arttırdığını ve bunun dopaminerjik

sistemin işlevsel blokajına bir yanıt olduğunu öne sürmüşlerdir (36). Antipsikotik ilaçların dopamin D2 reseptörlerine olan yakınlığı ile klinik gücü doğru orantılıdır (37). Dopamin salınımını arttıran amfetaminler paranoid psikoza neden olabilir ve şizofreniyi şiddetlendirebilir(38). Ayrıca dopamin hidroksilazı inhibe eden disülfiramın da şizofreniyi şiddetlendirdiği gösterilmiştir(39).

Serotonin

Şizofreninin serotonerjik hipotezi dopaminden daha eskidir ve 1954 yılında Woolley ve Shaw tarafından bulunan halüsinojen LSD'nin, serotonin vasıtasıyla etki gösterdiği bulgusuna dayanmaktadır (40). Serotonerjik ve dopaminerjik sistem arasında nöroanatomik ve fonksiyonel bir ilişki vardır, örneğin 5-HT_{2A} reseptör blokajı dopaminerjik transmisyonu artırır. Serotonin reseptöründeki antagonizma psikotik semptomların azaltılmasında önemlidir (41). Serotonin şizofreni ve tedavisindeki rolünün temelde dopamin sisteminin etkinliğini düzenlemesi ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Atipik antipsikotikler tipik antipsikotiklere göre 5-HT_{2A} reseptörlerine D₂ reseptörlerinden daha yüksek afinite ile bağlanırlar(19).

Gama amino bütirik asit (GABA)

GABA tüm beyinde inhibitör etkili bir nörotransmitterdir. GABA dopaminerjik sistem üzerinde düzenleyici bir role sahiptir. GABA'nın dopaminerjik ateşlemeyi azalttığını gösteren kanıtlar mevcuttur (42, 43).GABAerjik ara nöronlar tüm beyinde düzenleyici ve denetleyici role sahiptir. Agresif hastaları yatıştırmak için verilen GABAerjik etkili benzodiazepinlerin pozitif semptomlar üzerinde olumlu etkilerinin olması şaşırtıcı değildir. Şizofrenide GABAerjik fonksiyonda bir azalmanın dopaminerjik regülasyonda bozulmaya ve psikotik belirtilerin ortaya çıkmasına neden olması mümkündür.

Glutamat

Amino asit yapısında olan bu molekül beyindeki uyarıcı sinapsların % 90 kadarında bulunur. Özellikle N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörü seviyesinde, şizofreni patofizyolojisinde rol oynamaktadır. NMDA reseptör antagonisti ilaçlar(ketamin ve fensiklidin gibi) sağlıklı kişilerde şizofreniye çok benzer psikotik tabloya yol açabilmektedir (44). Şizofreni fizyopatolojisinde glutamatın primer rol oynamadığı ancak müdahale edilebilecek hedef sistemlerden biri olabileceği düşünülmektedir. Özellikle inen glutamaterjik

yolakların beyindeki tüm nörotransmitter sistemlerinde düzenleyici rolü olduğu gösterilmiştir. Glutamaterjik sistem geliştirilmekte olan yeni ilaçlar için muhtemel bir hedeftir.

Şizofrenide tedaviye yanıt

Şizofreni tanılı hastaların bir kısmı uygulanan antipsikotik tedaviye dramatik yanıt verirken hastaların yaklaşık %70 kadarı istenen yanıt düzeyine ulaşamamaktadır (45). Şizofrenide tedaviye yanıt, uygulanan tedavi sonucunda psikopatolojide belirlenen derecede gerileme olması olarak tanımlanır. Tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde “*Kısa Psikiyatrik Değerlendirme Ölçeği*” (Brief Psychiatric Rating Scale -BPRS) ve “*Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği*” (Positive and Negative Syndrome Scale –PANSS) gibi nesnel ölçekler kullanılmaktadır (46). Tedavi başlangıcından 4 - 8 hafta sonrasında başlangıç puanına göre PANSS veya BPRS’de %20 gerileme olması tedaviye yanıt olarak değerlendirilmektedir.

Şizofreni Belirtilerinin Düzelmesi (Remisyon)

2005 yılında “Şizofreni Remisyon Çalışma Grubu” şizofreni remisyon ölçütlerini belirlemiştir. Remisyonun değerlendirilmesinde PANSS içerisinde yer alan 8 tanısal belirti seçilmiştir (47). Bunlar;

Sanrılar (P1),

Düşünce dağınıklığı (P2),

Varsanlı davranış (P3),

Duygulanımda küntleşme (N1),

Sosyal geri çekilme (N4),

Spontanlıkta azalma (N6),

Postür ve kişiye özgü hareketler (G5),

Olağandışı düşünce içeriğidir (G9).

Her bir madde için 3 veya daha düşük puan alınması, bu durumun 6 ay boyunca sürmesi ve bu dönemde hastane yatışının olmaması remisyon olarak tanımlanmaktadır (47).

Şizofrenide İyileşme

Şizofreni belirtilerinin ortadan kalkması, hastaneye yatış ihtiyacının azalması ve hastaneye yatış oranının düşmesi klinik iyileşmenin göstergeleridir. Hastada var olan belirtilerin anlamlı oranda düzelmesinin yanında, hastanın sosyal işlevselliğinde de belirgin düzelme görülmesi şizofrenide iyileşme olarak tanımlanır (48, 49).

Tedaviye Dirençli Şizofreni

Şizofrenili olguların yaklaşık %70'i klasik antipsikotik ajanlar ve psikososyal tedavi ile remisyona girerken, %30'u bu tedavilere direnç göstermektedir (50, 51). Tedaviye dirençli şizofreni kavramı, sürekli ileri düzeyde psikopatoloji sergileyen ve yüksek dozda çoklu antipsikotik kullanımına karşın yeterli yanıt alınamamış hastaları tanımlamak için kullanılmaktadır (50). Tedaviye direnç en az iki farklı antipsikotik ile yeterli süre ve dozda monoterapiye rağmen klinik olarak anlamlı iyilik hali olmamasıdır. Tedaviye dirençli hastalar daha sık ve daha uzun süreli hastane yatışı gerektirmektedir ve topluma getirdikleri hastalık yükü daha fazladır(52). Bu hastaların tedavisinde en iyi sonuçların klozapin ile elde edildiği bildirilmiştir (53, 54). Bununla birlikte, hastaların önemli bir bölümünde (%40-%70) klozapin tedavisine yetersiz ya da kısmi yanıt alınmaktadır (35, 55, 56).

Şizofreni hastalarının büyük bir bölümü hastalığın ilk döneminde antipsikotik ilaç tedavisine iyi yanıt vermekte ve özellikle pozitif belirtiler tedavi ile büyük ölçüde ve dramatik biçimde ortadan kalkmaktadır. Ancak başlangıçta antipsikotik ilaç tedavisine iyi yanıt veren hastaların %15-45'inde hastalığın gidişi sırasında ilaca yanıtızsızlık ortaya çıkmaktadır. Yine de dirençli şizofreni tablosu hastalığın ileri dönemlerine özgü değildir ve hastaların %5-20'sinin henüz hastalığın başlangıç döneminde de süregelen pozitif belirtiler gösterdikleri bildirilmektedir (57). Şizofrenide tedavi direnci, hastalığın hangi döneminde ortaya çıkarsa çıksın genellikle kalıcı olmaktadır (58). Tedaviye dirençli şizofreni hastalarında genellikle hastalık başlangıç yaşı daha düşük, erkek hasta sıklığı daha yüksek, prodrom dönemi daha uzun, belirtilerin başlayışı daha yavaş, sinsi ve daha az gürültülüdür. Negatif belirtiler daha sık ve genel olarak belirti şiddeti daha yüksektir. Lateral ve üçüncü ventriküller daha geniş, bazal büyüme hormonu ve kortizol düzeyleri daha yüksektir(58-60). Ayrıca daha fazla kortikal atrofi, beyin omurilik sıvısında daha düşük katekolamin düzeyi gibi bulgular bildirilmiştir (61-63).

Klozapinin tedaviye dirençli hastalarda daha etkindir ve birinci kuşak antipsikotiklere göre D2 reseptör blokajı kapasitesi daha düşük, ancak farklı reseptörler üzerindeki etkileri daha belirgindir. Bu durumda tedavi direnci D2 reseptör blokajının beklendiği düzeyde olmaması ile açıklanamaz. Antipsikotik etkinlik, antipsikotik ilaçların nükleus akümbens ve limbik alanda yaptığı c-fos ekspresyonu artışı ile ilişkili bulunmuştur. Tedavi direnci D2 reseptör blokajının yeterli adenilat siklaz inhibisyonu yapamamasından, hücre içi sinyal iletiminin herhangi bir aşamasındaki bozukluktan ya da erken gen ekspresyonundaki yetersizlikten kaynaklanabilir (64, 65).

Dirençli şizofreni farmakoterapisi

Dirençli şizofreni hastalarının tedavisinde farklı yaklaşımlar denenebilir. Günümüzde bu hastalarda üç temel tedavi yaklaşımı öne çıkmaktadır:

- Klozapin, risperidon, olanzapin, ketiyapin, ziprasidon gibi ikinci kuşak antipsikotik ilaçların kullanılması
- Klozapin ile tipik ve atipik antipsikotiklerin birlikte kullanılması.
- Antipsikotik ilaçların yanında lityum, antikonvülzanlar, Beta blokörler, antidepresanlar, benzodiazepinler, glisin ve D-sikloserin ko-agonistleri, elektro konvulsif terapi, gibi ek tedavi yöntemlerinin kullanılması

Dirençli şizofreni hastalarının da etkinliği en tutarlı kanıtlarla gösterilen antipsikotik ilaç klozapindir ve bu nedenle klozapin bu hastaların tedavisinde altın standart olmayı sürdürmektedir(66).

Klozapin

Klozapin, 1958 yılında (Bern, İsviçre) imipramin benzeri olarak sentez edilen; katalepsiye yol açmaksızın güçlü antikolinerjik ve santral antiadrenerjik etkisi olan tetrasiklik bir bileşiktir. İlerleyen çalışmalarla apomorfin benzeri etkisi ve antipsikotik özelliği olduğu fark edilmiştir (67). 1960'lı yıllarda Avrupa'da psikotik hastaların tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır. Agranülositoz yan etkisinin farkedilmesinden dolayı 1975 yılında klinik uygulamadan büyük ölçüde geri çekilmiştir. Sonraki on yıl içinde Avrupa'da seçilmiş olgularda kullanımı devam etmiş ve ilacın klasik antipsikotik ilaçlara oranla üstün klinik etkisinin olduğu, ekstrapiramidal yan etki oluşturmadığı, agranülositoz riskinin %1-2 arasında olup, ilacın kesilmesiyle beyaz küre sayısının normale döndüğü bildirilmiştir (68). 1990

yılında FDA (Food and Drug Administration) onayı almasıyla, kullanımı belli kurallara bağlanmış ve dünyada yaygın olarak kullanılır hale gelmiştir (69).

Klozapinin formülü, 8-kloro-11-(4-metil-1-piperazinil)-H-dibenzodiazepindir. Nöroleptiklere göre, dopamin tip 2 reseptörlerine zayıf (%30-60) antagonistik etki gösterir ve dopamin tip 1, dopamin tip 3, dopamin tip 4, 5-hidroksi-triptamin tip 2 (5HT 2), asetilkolin, histamin, alfa 1 ve alfa 2 adrenerjik reseptörlerde daha güçlü blokaj yapar (69). Yalnızca oral olarak kullanılır. Plazma proteinlerine %50-60 oranında bağlanır. İki ana metaboliti N-desmetil ve N-oksiddir. Vücuttan atılımı %80 oranında metabolitlerine dönüşerek idrar ve dışkı yoluyla, %5'inden daha azı da değişmeden idrarla yoluyla gerçekleşir (69).

Klozapin kullanımının endike olduğu durumlar; en az iki farklı farmakolojik gruptan klasik antipsikotiğe yanıt vermeyen ve antipsikotiklerin yan etkilerini tolere edemeyen şizofreni ve şiddetli geç diskinezi olgularıdır (70).

3. YÖNTEM

Çalışma kesitsel tipte bir araştırma olup, Ocak 2017 – Temmuz 2017 tarihleri arasında gerçekleştirilmiştir. Çalışmaya başlamadan önce Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 23/12/2016 tarih ve 53043469-050.04.04 sayılı karar ile izin alınmıştır.

Çalışmaya, Adnan Menderes Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi Psikiyatri kliniği Psikoz biriminde takip ve tedavileri yapılan, çalışma süresi boyunca başvuran şizofreni ve şizoaffektif bozukluk tanılı hastalar dâhil edilmiştir. (Tablo 1) Çalışma tarihleri arasında kriterlere uyan bütün hastalar (araştırmanın evreni) çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil olan hastalara şizofreni ve şizoaffektif bozukluk tanısı ve eşlik eden diğer psikiyatrik hastalıkların tanıları SCID-I ile konulmuştur.

Tablo1. Çalışmaya alınan hastaların psikotik bozukluk tanı dağılımı

Psikotik bozukluk	Sayı (n)	Yüzde (%)
Şizofreni	142	77,2
Şizoaffektif bozukluk	42	22,8
Toplam	184	100,0

Bu hastalara sosyodemografik bilgilerini sorgulayan bir anket formu, Dünya Sağlık Örgütü Yeti Yitimi Değerlendirme Çizelgesi (World Health Organization Disability Assessment Schedule-II; WHODAS-II), Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (Positive and Negative Syndrome Scale / PANSS), Simpson-Angus Nöroleptiklere Bağlı Hareket Bozukluklarını Değerlendirme Ölçeği (SAS), Calgary Şizofrenide Depresyon Ölçeği, Yale-Brown Obsesyon Kompulsiyon Ölçeği ve Beck Anksiyete Ölçeği uygulanmıştır.

3.1. Çalışmaya Alınma Kriterleri

1. DSM-IV tanı kriterlerine göre şizofreni ve diğer psikotik bozukluklar tanısı almış olmak
2. Çalışmaya katılmayı kabul etmiş olmak
3. Remisyonunda veya stabil durumda olmak

3.2. Çalışmadan Dışlanma Kriterleri

1. Çalışmaya katılmayı kabul etmemek
2. Mental retardasyon
3. Şizofreninin organik bir etyolojiye bağlı olduğu hastalar
4. Akut alevli dönemdekiler
5. Hastanın şizofreni tanısının Nörolojik veya başka bir tıbbi sebebe bağlı olması

3.3. Çalışmada Kullanılan Gereçler

1. DSM-IV Eksen I Bozuklukları için Yapılandırılmış Klinik Görüşme Formu (Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders /SCID-I):

First ve ark. tarafından 1995 yılında geliştirilmiştir (71). Ölçeğin klinik versiyonunun Türkçe geçerlik güvenirliği Öztürkçügil ve ark tarafından 1999 yılında gerçekleştirilmiştir (72). Altı modülden oluşmaktadır. İki modül duygudurum epizodları ve duygudurum bozuklukları, iki modül psikotik bozukluklar ve psikotik semptomlar, bir modül madde kullanım bozuklukları ve bir modül anksiyete ve diğer bozukluklar için ayrılmıştır. 18 yaşından büyük bireyler için kullanımı uygundur.

2. Sosyodemografik Veri Formu

Katılımcıların sosyodemografik özelliklerini ortaya çıkarmak amacıyla araştırmacı tarafından hazırlanmış yaş, cinsiyet, medeni durum, eğitim düzeyi, evde beraber yaşanan kişiler, meslek, gelir düzeyini ve genel sağlık durumlarını öğrenmek amacıyla hastalık geçmişini sorgulayan bir veri formudur.

3. Dünya Sağlık Örgütü Yeti Yitimi Değerlendirme Çizelgesi (World Health Organization Disability Assessment Schedule / WHODAS 2.0):

Dünya Sağlık Örgütü tarafından 2010 yılında yeti yitimini ölçülmesini sağlamak amacıyla geliştirilmiştir (73). Ölçeğin Türkçe geçerlik güvenirlik çalışması 2016 yılında yapılmıştır (74). Bireyin belli faaliyetleri yaparken ne kadar güçlük çektiğini saptamaya çalışmaktadır ve biliş, hareket, kendine bakma, insanlarla geçinme, yaşam etkinlikleri, topluma katılma alanları olmak üzere altı alandan oluşmaktadır(74). Son 30 gün içinde bu alanlarda bireyin ne kadar zorluk çektiğini hiç, biraz, oldukça, çok ve aşırı olmak üzere 5'li Likert skalası ile puanlamaktadır (75). Ölçeğin 36 maddeden oluşan uzun versiyonu, 12

maddeden oluşan kısa versiyonu ve 12+24 maddelik versiyonu olmak üzere üç versiyonu bulunmaktadır. Bu tez çalışmasında 36 maddelik versiyon kullanılmıştır.

Bu çalışmada kullanılan 36 maddelik ölçeğin skorlaması basit ve kompleks olarak iki şekilde yapılabilmektedir. Basit skorlamada her madde bir ile beş arasında puan alır (hiç=1, biraz=2, oldukça=3, çok=4, aşırı=5) ve alt alanlardan ve ölçeğin toplamından alınan puanların toplanması ile skor hesaplanır (73). Kompleks skorlama ise ‘‘madde yanıt teorisi’’ (item-response-theory, IRT) olarak adlandırılır. Bu yöntemde her maddeden alınan puanlar WHO tarafından belirlendiği şekilde yeniden kodlanır ve altı alt alandan alınan ve ölçeğin tamamından alınan puanlar toplanarak 0 ile 100 arasında (0= hiç yeti yitimi yok, 100=tamamen engelli olacak şekilde) değer alacak şekilde ağırlıklandırılarak değerlendirilir (73). Bu çalışmada kompleks skorlama kullanılmıştır.

4. Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (Positive and Negative Syndrome Scale/ PANSS):

PANSS, şizofrenide pozitif ve negatif belirtilerin değerlendirilmesinde en sık kullanılan ölçeklerden biridir. Kay ve ark tarafından 1987 yılında geliştirilmiştir(76). Yedi madde pozitif semptomlar alt ölçeğine, yedi madde negatif semptomlar alt ölçeğine ve 16 madde genel psikopatoloji alt ölçeğine ait olmak üzere toplam 30 maddeden oluşmaktadır. Türkçeye, Kostakoğlu ve arkadaşları tarafından 1999 yılında uyarlanmıştır(77).

5. Simpson-Angus Nöroleptiklere Bağlı Hareket Bozukluklarını Değerlendirme Ölçeği (SAS):

Simpson ve Angus tarafından 1970 yılında geliştirilmiş ve klinisyenlerin kullanımına sunulmuştur. Antipsikotik ilaç kullanımına bağlı ortaya çıkan parkinsonizm ve diğer ekstrapiramidal yan etkileri değerlendirmek amacıyla kullanılan 10 maddeden oluşan bir ölçektir(78).

6. Calgary Şizofrenide Depresyon Ölçeği:

Addington ve arkadaşları tarafından 1993 yılında geliştirilmiştir(79). Şizofreni hastalarında depresyonu değerlendirmek, depresif belirtilerin düzeyini ve şiddet değişimini ölçmeye yarayan bir ölçektir. Toplam 9 maddeden oluşan, dörtlü Likert tipi bir ölçektir. Türkçe geçerlik güvenirliği 2000 yılında Aydemir ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (79). Ölçeğin kesme puanı 11/12 olarak kabul edilmektedir (80).

7. Yale-Brown Obsesyon Kompulsiyon Ölçeği

Goodman, Price ve Rasmussen tarafından 1989 yılında, obsesif kompulsif semptomların türünü ve şiddetini ölçmek üzere geliştirilmiştir(81). Toplam 16 maddeden oluşmaktadır. İlk 10 soru ölçeğin çekirdeğini oluşturmaktadır ve beşi obsesyonları, beşi kompulsiyonları değerlendirmek üzere iki bölüme ayrılmıştır. İlk 10 sorunun her biri belirtinin şiddetine göre “0” ile “4” arasında puan alır. Ölçekten alınabilecek en yüksek puan 40’dır. Sonraki sorular hastanın obsesyon ve kompulsiyonlardan etkilenme, rahatsızlık duyma, direnç gösterme ve kontrol edebilme derecelerini değerlendirir. Ölçeğin Türkçe güvenirlik ve geçerlilik çalışması Karamustafaoğlu ve ark. tarafından 1993 yılında yapılmıştır (82). Bu ölçek bizim çalışmamızda obsesif kompulsif semptomların işlevselliği etkileyici rolünü araştırmak ve gruplar arasında obsesif kompulsif semptomların düzeyini belirlemek amacıyla kullanılmıştır.

8. Beck Anksiyete Ölçeği

Beck ve ark. tarafından 1988 yılında geliştirilmiştir(83). Bireylerin yaşadığı anksiyete belirtilerinin şiddetini ölçen, 21 maddeden oluşan bir ölçektir. Dörtlü likert tipi (0=hiç, 1= hafif düzeyde, 2= orta düzeyde, 3= ciddi düzeyde) puanlanan; hasta tarafından doldurulan bir ölçektir. Puan Aralığı 0-63’tür. Alınan puanlara göre hastaların anksiyete düzeyleri; 0-7 puan minimal, 8-15 puan hafif, 16-25 puan orta, 26 ve üzeri puan şiddetli düzeyde anksiyete şeklinde sınıflandırılmıştır. Ölçekte alınan toplam puanların yüksekliği, bireyin yaşadığı anksiyetenin şiddetini gösterir. Ölçeğin Türkçe geçerlilik güvenirlik çalışmaları 1998 yılında Ulusoy ve ark. tarafından yapılmıştır (84).

3.4. Verilerin Değerlendirilmesi

Verilerin değerlendirmesi Statistical Package for Social Science (SPSS) 17.0 programı kullanılarak yapılmıştır. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnow testi kullanılarak değerlendirilmiştir. Normal dağılıma uyan veriler ortalama ve standart sapma ile uymayan veriler ise ortanca ve 25-75 persentil değerleri ile sunulmuştur. Normal dağılıma uyan verilerin ortalamaları arasındaki farkların karşılaştırılmasında student t testi, uymayan verilerin karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi ve Kruskal Wallis testi kullanılmıştır. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanılmıştır. Normal dağılıma uymayan sayısal verilerin karşılaştırılmasında Spearman Korelasyon analizi kullanılmıştır. Tip 1 hata düzeyi $\alpha=0,05$ kabul edilmiştir.

İstatistiksel olarak anlamlı bulunan analizler çoklu doğrusal regresyon analizi ile değerlendirilmiştir. Doğrusal regresyon analizine katılacak sayısal değişkenler, normal dağılıma uygunluğun sağlanması amacıyla logaritmik dönüşüm yapıldıktan sonra modele katılmıştır. Kategorik değişkenler için ise ikiden fazla kategori içeren veriler iki kategoriye indirgenerek analize katılmıştır. Aralarında yüksek korelasyon bulunan sayısal değişkenler aynı anda modele katılmamıştır. Doğrusal regresyon analizi için de tip 1 hata düzeyi $\alpha=0,05$ kabul edilmiştir.



4. BULGULAR

Sosyodemografik ve klinik özellikler

Çalışmaya 184 hasta dahil edilmiştir. Bu hastaların %47,3'ü (n=87) tedavi olarak klozapin kullanılırken %52,7'si (n=97) diğer antipsikotikleri kullanmakta idi. Hastaların tedavilerinde kullanılan antipsikotik sıklıkları Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Hastaların tedavilerinde kullanılan antipsikotiklerin kullanım sıklığı

Sağlık bilgileri	Sayı (n)	Yüzde (%)
Tedavi *		
Klozapin	87	47,3
Olanzapin	41	22,2
Paliperidon	24	13,0
Risperidon	18	9,8
Amisülpirid	29	15,7
Aripiprazol	21	11,4
Ketiapin	12	6,5
Haloperidol	16	8,7
Zuklopentiksol	5	2,7
Sülpirid	2	1,1
Klorpromazin	2	1,1

*Birden fazla ilaç kullanımını vardır.

Hastaların %31,5'si (n=58) kadın %68,5'ü (n=126) erkekti ve yaş ortalaması 40,4 ($\pm 11,2$) idi. Klozapin kullanan hastaların %28,7'si kadın ve %71,3'ü erkekti ve yaş ortalaması 39,3 ($\pm 9,8$) idi. Klozapin kullanmayan hastaların %31,5'i kadın ve %68,5'i erkekti ve yaş ortalaması 41,5 ($\pm 12,4$) idi. Her iki grupta yer alan hastalar yaş ve cinsiyet özellikleri yönünden birbirine benzerdi.

Hastaların %50,0'ı daha önce hiç evlenmemiş, %32,6'sı halen evli ve %17,4'ü dul ya da eşinden ayrılmıştı. Yüzde 50,5'i anne ve babası ile %31,5'i eşiyle beraber yaşarken %7,1'i yalnız yaşamakta idi. Hastaların %2,2'si okuma yazma bilmezken, %23,4'ü okuryazar, %21,2'si ilköğretim, %34,8'i ortaöğretim ve %18,5'i üniversite mezunu idi. Hastaların %96,7'sinin sosyal güvencesi vardı. Her iki grupta yer alan hastalar belirtilen özellikler yönünden birbirine benzerdi. Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik özellikleri Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2. Klorzapin kullanan ve kullanmayan hastalarda demografik özellikleri

Demografik özellikler	Klorzapin kullanan (n=87)		Klorzapin kullanmayan (n=97)		Toplam (n=184)		t	p
	Ortalama	Standart sapma	Ortalama	Standart sapma	Ortalama	Standart sapma		
Yaş	39,3	9,8	41,5	12,4	40,2	11,3	-1,110	0,268
	Sayı (n)	Yüzde (%)	Sayı (n)	Yüzde (%)	Sayı (n)	Yüzde (%)	x ²	p*
Cinsiyet								
Kadın	25	28,7	33	31,5	58	31,5	0,593	0,525
Erkek	62	71,3	64	68,5	126	68,5		
Medeni durum								
Hiç evlenmemiş	52	59,8	40	41,2	92	50,0		
Şu anda evli	23	26,4	37	38,2	60	32,6	6,307	0,043
Boşanmış/ dul	12	13,8	20	20,6	32	17,4		
Evde beraber yaşayan kişiler								
Anne, baba	53	60,9	40	41,2	93	50,5		
Eş	22	25,3	36	37,1	58	31,5	7,167	0,067
Yalnız	5	5,7	8	8,2	13	7,1		
Diğer(çocuklar, kardeş)	7	9,1	13	13,5	20	10,9		
Eğitim durumu								
Okuryazar değil	1	1,2	3	3,1	4	2,2		
Okuryazar	15	17,2	28	28,9	43	23,4		
İlköğretim	21	24,2	18	18,5	39	21,2	5,166	0,067
Lise	31	35,6	33	34,0	64	34,8		
Üniversite	19	21,8	15	15,5	34	18,5		
Meslek								
Emekli	27	31,0	21	21,6	48	26,1		
Ev hanımı	16	18,5	28	28,9	44	23,9		
İşçi	11	12,7	12	12,4	23	12,5		
Serbest çalışan	13	15,0	6	6,1	19	10,3	5,961	0,249
Memur	3	3,4	2	2,1	5	2,7		
Öğrenci	2	2,3	5	5,2	7	3,8		
İşsiz	1	1,1	10	10,3	11	6,0		
Diğer	14	16,0	13	13,4	27	14,7		

*İkiden fazla grup olan değişkenlerde Bonferroni düzeltmesine göre anlamlılığın sağlanması için p değerinin 0,01 değerinden küçük olması gerekmektedir.

Çalışmaya alınan hastaların %54,9'u halen sigara kullanmakta, %4,3'ü sigarayı bırakmış iken %40,8'i kullanmamaktaydı. Hastaların %3,8'i düzenli olarak alkol kullanmakta idi. Hastaların %15,2'si düzenli olarak egzersiz yaparken %82,8'i yapmamaktaydı. Hastaların %69,0'ında sistemik bir kronik hastalık bulunmazken diyabet %10,3 oranla en sık görülen sistemik hastalıktı. Bunu %7,0 oranla hiperlipidemi ve %6,0 oranla hipertansiyon takip etmekte idi. Hastaların %75,5'inin psikiyatrik ilaçlar dışında düzenli kullandığı bir ilaç yoktu. Her iki grupta yer alan hastalar belirtilen özellikler yönünden birbirine benzerdi. (Tablo 3)

Hastaların %71,2'sinde şizofreniye eşlik eden başka bir psikiyatrik hastalık bulunmazken, SCID-I' e göre %20,6'sının depresyon, %14,1'inin obsesif kompulsif bozukluk, %6,5'inin panik bozukluk, %3,8'inin yaygın anksiyete bozukluğu (YAB) ve %0,5'inin özgül fobi tanısı mevcuttu. (Tablo 4)

Klozapin ile tedavi edilen hastaların ortalama klorpromazin eşdeğer dozu 228,0 iken diğer hastalarinki 200,0'dır. Her iki grupta yer alan hastaların kullandıkları klorpromazin eşdeğer dozları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu.

Klozapin kullanan hastaların %55,2'si monoterapi olarak klozapin kullanırken, %44,8'inin tedavisinde ikinci bir antipsikotik mevcuttu, en sık beraber kullanılan ek antipsikotik %16,1 sıklıkla paliperidondur. Bu hastaların %35,6'sının tedavisinde ek olarak bir duygu durum dengeleyici de kullanılmakta idi ve en sık beraber kullanılan duygu durum dengeleyici %14,9 sıklıkla valproattı. Klozapin dışında diğer atipik antipsikotik kullanan hastaların tedavisinde en sık kullanılan antipsikotik %42,2 oranla olanzapindi. Bu hastaların %11,3'ünün tedavisinde ek olarak bir duygu durum dengeleyici de kullanılmakta idi ve en sık kullanılan duygu durum dengeleyici %7,2 sıklıkla lityumdur. Klozapin kullanan hastalarda valproat ve lamotrijin kullanımı diğer gruba göre daha yüksekti. (Tablo 4)

Tablo 3. Klozapin kullanan ve kullanmayan hastaların genel sağlık durumları ile ilgili özellikleri

Genel sağlık durumu	Klozapin kullanan (n=87)		Klozapin kullanmayan (n=97)		Toplam (n=184)		x ²	P
Sigara kullanma durumu	Sayı (n)	Yüzde (%)	Sayı (n)	Yüzde (%)	Sayı (n)	Yüzde (%)		
Kullanıyor	48	55,2	53	54,6	101	54,9	0,119	0,730
Kullanmıyor	36	41,4	39	40,2	75	40,8		
Bırakmış	3	3,4	5	5,2	8	4,3		
Alkol kullanma durumu								
Kullanıyor	3	3,4	4	4,1	7	3,8	0,057	0,560
Kullanmıyor	84	96,6	93	95,9	177	96,2		
Düzenli egzersiz yapma								
Yapıyor	15	17,2	13	13,4	28	15,2	0,524	0,540
Yapmıyor	72	82,8	84	86,6	156	84,8		
Diğer kronik hastalık*								
Yok	57	65,5	70	72,2	127	69,0	-	-
Diyabet	9	10,3	10	10,3	19	10,3		
Hipertansiyon	3	3,4	8	8,2	11	6,0		
Hiperlipidemi	8	9,1	5	5,1	13	7,0		
Kalp hastalığı	4	4,5	4	4,1	8	4,3		
Astım, KOAH	4	4,5	2	2,0	6	3,3		
Guatr	2	2,3	1	1,0	3	1,6		
Bel fıtığı	1	1,1	-	-	1	0,5		
Tardiv distoni	1	1,1	-	-	1	0,5		
Uzuv kaybı	1	1,1	-	-	1	0,5		
Psikiyatri ilaçları dışında düzenli ilaç kullanımı								
Var	23	26,4	22	22,7	45	24,5	0,350	0,337
Yok	64	73,6	75	77,3	139	75,5		

*Birden fazla şık işaretlenmiştir.

Tablo 4. Hastaların ek psikiyatrik hastalık ve tedavi ile ilgili özellikleri

Özellikler	Tedavi						U	p
	Klozapin kullanan (n=87)		Klozapin kullanmayan (n=97)		Toplam (n=184)			
	Ortanca	25 – 75 persentil	Ortanca	25 – 75 persentil	Ortanca	25 – 75 persentil		
Antipsikotik eşdeğer dozu	228,0	114,0 – 343,0	200,0	107,0 - 335,2	214,0	114,0 – 340,8	3953,0	0,460
Psikiyatrik tanılar ^a	Sayı (n)	Yüzde (%)	Sayı (n)	Yüzde (%)	Sayı (n)	Yüzde (%)	X ²	p
Şizofreni	56	64,4	86	88,7	142	77,2		
Şizoaffektif bozukluk	31	35,6	11	11,3	42	22,8		
Obsesif Kompulsif Bozukluk	22	25,3	4	4,1	26	14,1		
Panik Bozukluk	6	6,9	6	6,2	12	6,5		
YAB	2	2,3	5	5,2	7	3,8	-	-
Depresyon	18	20,7	20	20,6	38	20,6		
Özgül fobi	1	1,1	-	-	1	0,5		
Kullanılan diğer antipsikotik ^a								
Monoterapi	48	55,2	0	0,0	48	26,0		
Olanzapin	-	-	41	42,2	41	22,2		
Paliperidon	15	16,1	9	9,2	24	13,0		
Risperidon	3	3,4	15	15,4	18	9,8		
Amisülpirid	11	11,5	18	18,5	29	15,7		
Aripiprazol	4	4,6	17	17,5	21	11,4	-	-
Ketiapin	1	2,3	11	11,3	12	6,5		
Haloperidol	5	5,7	11	11,3	16	8,7		
Zuklopentiksol	1	1,1	4	4,1	5	2,7		
Sülpirid	-	-	2	2,1	2	1,1		
Klorpromazin	-	-	2	2,1	2	1,1		
Kullanılan duygudurum dengeleyici								
Yok	56	64,4	86	88,7	142	77,2		
Lityum	10	11,5	7	7,2	17	9,2	19,14	<0,001*
Valproat	13	14,9	4	4,1	17	9,2		
Lamotrijin	8	9,2	-	-	8	4,3		

(a) Birden fazla ilaç kullanımı vardır.

* Aradaki fark ilaç kullanmayan ve valproat veya lamotrijin kullanan gruplardan kaynaklanmaktadır.

Klozapin kullanan ve kullanmayan hastaların Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (PANSS) skorları karşılaştırıldığında klozapin kullanan hastalarda PANSS pozitif, negatif ve toplam puanları kullanmayanlara göre anlamlı olarak daha düşük bulunurken; genel psikopatoloji puanları klozapin kullanan grupta daha düşük olmakla birlikte fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo 5, 6, 7, 8).

Tablo 5. Klozapin kullanan ve kullanmayan hastaların PANSS pozitif puanlarının karşılaştırılması

Tedavi	PANSS Pozitif Puanı			
	Ortanca	25-75 Persentil	U değeri	p değeri
Klozapin Kullanan	12,0	9,0 - 15,0	2836,0	<0,001*
Klozapin Kullanmayan	15,0	12,0 - 18,0		

*Grup ortancaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır.

Tablo 6. Klozapin kullanan ve kullanmayan hastaların PANSS negatif puanlarının karşılaştırılması

Tedavi	PANSS Negatif Puanı			
	Ortanca	25-75 Persentil	U değeri	p değeri
Klozapin Kullanan	17,0	13,0 - 22,0	3107,0	0,002*
Klozapin Kullanmayan	21,0	17,0 - 26,0		

*Grup ortancaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır.

Tablo 7. Klozapin kullanan ve kullanmayan hastaların PANSS genel psikopatoloji puanlarının karşılaştırılması

Tedavi	PANSS Genel Psikopatoloji Puanı			
	Ortanca	25-75 Persentil	U değeri	p değeri
Klozapin Kullanan	37,0	30,0 - 47,0	3598,0	0,085
Klozapin Kullanmayan	39,0	35,0 - 45,0		

Tablo 8. Klorzapin kullanan ve kullanmayan hastaların PANSS toplam puanlarının karşılaştırılması

Tedavi	PANSS Toplam Puanı			
	Ortanca	25-75 Persentil	U değeri	p değeri
Klorzapin Kullanan	67,0	55,0 -84,0	3194,0	0,004*
Klorzapin Kullanmayan	77,0	66,5- 87,5		

*Grup ortancaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır.

Tedavilerinde klorzapin kullanan ve kullanmayan hastaların SCID I'e göre anksiyete bozukluğu tanısı oranları sırasıyla %2,3 ve %5,1'di. Ancak her iki grup karşılaştırıldığında arada anlamlı bir fark olmadığı görüldü. (Tablo 9)

Tablo 9. Klorzapin kullanan ve kullanmayan hastalarda anksiyete bozukluğu tanı oranlarının karşılaştırılması

Tedavi	Anksiyete				X ²	p
	Var		Yok			
	Sayı (n)	Yüzde (%)	Sayı (n)	Yüzde (%)		
Klozapin kullanan	2	2,3	85	97,7	1,022	0,449
Klozapin kullanmayan	5	5,1	92	94,9		

Klorzapin kullanan hastaların Beck Anksiyete Ölçeğinden aldıkları ortanca puan 8,0; kullanmayan hastaların ise 7,0 idi ve her iki grup ortancaları arasında anlamlı bir fark bulunamadı. (Tablo 10)

Tablo 10. Klorzapin kullanan ve kullanmayan hastaların Beck Anksiyete Ölçeğinden aldıkları puanların karşılaştırılması

Tedavi	BeckAnksiyete Ölçeği Puanı			
	Ortanca	25-75 Persentil	U değeri	p değeri
Klorzapin Kullanan	8,0	3,0 – 15,0	3726,5	0,171
Klorzapin Kullanmayan	7,0	2,0 – 13,0		

Tedavilerinde klozapin kullanan hastaların %20,7'si; kullanılmayan hastaların ise %20,6'sı SCID I'e göre depresyon tanısı aldı. Gruplar arasında anlamlı bir fark olmadığı görüldü. (Tablo 11)

Tablo 11. Klozapin kullanan ve kullanmayan hastalarda depresyon tanı oranlarının karşılaştırılması

Tedavi	Depresyon				X ²	p
	Var		Yok			
	Sayı (n)	Yüzde (%)	Sayı (n)	Yüzde (%)		
Klozapin kullanan	18	20,7	69	79,3	0,000	0,991
Klozapin kullanmayan	20	20,6	77	79,4		

Tedavilerinde klozapin kullanan ve kullanmayan hastaların Calgary depresyon ölçeğinden aldıkları puan ortancaları ise sırasıyla 4,0 ve 2,0 idi. Her iki grup karşılaştırıldığında grup ortancaları arasında anlamlı bir fark bulunmadığı görüldü. (Tablo 12)

Tablo 12. Klozapin kullanan ve kullanmayan hastaların Calgary Depresyon Ölçeğinden aldıkları puanların karşılaştırılması

Tedavi	Calgary Depresyon Ölçeği Puanı			
	Ortanca	25-75 Persentil	U değeri	p değeri
Klozapin Kullanan	4,0	1,0 – 7,0	3648,5	0,110
Klozapin Kullanmayan	2,0	0,0 – 8,0		

Klozapin kullanan ve kullanmayan hastalar Simpson-Angus Nöroleptiklere Bağlı Hareket Bozukluklarını Değerlendirme Ölçeğinden (SAS) aldıkları puanlara göre karşılaştırıldığında; klozapin kullanan hastaların puan ortancası 2,0; kullanmayanların ki ise 0,0 bulundu. Klozapin kullanan hastaların diğer hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı olarak daha yüksek puan aldıkları görüldü. (Tablo 13)

Tablo 13. Klorzapin kullanan ve kullanmayan hastaların Simpson-Angus Nöroleptiklere Bağlı Hareket Bozukluklarını Değerlendirme Ölçeğinden (SAS) aldıkları puanların karşılaştırılması

Tedavi	SAS Toplam Puanı		U değeri	p değeri
	Ortanca	25-75 Persentil		
Klorzapin Kullanan	2,0	1,0 – 3,0	2500,0	<0,001*
Klorzapin Kullanmayan	0,0	0,0 – 1,0		

*Grup ortancaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır.

Klorzapin kullanan hastalarda (%25,3), kullanmayan hastalara göre (%4,1) OKB tanısı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu. (Tablo 14)

Tablo 14. Klorzapin kullanan ve kullanmayan hastalarda obsesif kompulsif bozukluk tanı oranlarının karşılaştırılması

Tedavi	Obsesif kompulsif bozukluk				X ²	p
	Var		Yok			
	Sayı (n)	Yüzde (%)	Sayı (n)	Yüzde (%)		
Klozapin kullanan	22	25,3	65	74,7	16,93	<0,001
Klozapin kullanmayan	4	4,1	93	95,9		

Klorzapin kullanan ve kullanmayan hastaların Yale Brown ölçeğinden aldıkları puanlar karşılaştırıldığında da klorzapin kullanan hastaların obsesyon, kompulsiyon, bölümlerinden ve ölçeğin toplamından kullanan hastalara göre istatistiksel olarak daha yüksek puan aldıkları görüldü. (Tablo 15)

Tablo 15. Klozapin kullanan ve kullanmayan hastaların Yale Brown Ölçeği puanlarının karşılaştırması

Kullanılan ölçek	Tedavi	Ortanca	25 – 75 persentil	U değeri	p değeri
Obsesyon	Kullanan	0,0	0,0 – 0,4	3250,0	<0,001*
	Kullanmayan	0,0	0,0 – 0,0		
Kompulsiyon	Kullanan	0,0	0,0 – 4,0	3247,0	<0,001*
	Kullanmayan	0,0	0,0 – 0,0		
	Kullanmayan	0,0	0,0 – 0,0		
Toplam	Kullanan	0,0	0,0 – 9,0	3249,0	<0,001*
	Kullanmayan	0,0	0,0 – 0,0		

*Grup ortancaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır.

Klozapin kullanan ve kullanmayan hastaların işlevsellik düzeyi belirlenmek üzere kullanılan WHODAS 2.0 ölçeğinin sonuçları tablo 16’da özetlenmiştir. Buna göre klozapin kullanan hastaların biliş, hareket, kendine bakma, insanlarla geçinme, ev, iş veya okul aktiviteleri, topluma katılma alanlarının her birinden ve ölçeğin toplamından aldıkları puanlar kullanmayan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulundu. Bu sonuçlar klozapin kullanan hastaların işlevsellik düzeyinin diğer hastalardan daha iyi durumda olduğunu göstermekte idi.

Tablo 16. Klozapin kullanan ve kullanmayan hastaların WHODAS ölçeği puanlarının karşılaştırması

WHODAS 2.0	Tedavi grubu					
	Klozapin var (n=87)		Klozapin yok (n=97)		U	p
	Ortanca	25-75 persentil	Ortanca	25-75 persentil		
Biliş	15,0	5,0 – 40,0	50,0	35,0 – 75,0	1926,0	<0,001*
Hareket	6,2	0,0 – 25,0	12,5	0,0 – 40,6	3051,0	0,001*
Kendine bakma	10,0	0,0 – 20,0	20,0	0,0 – 40,0	2788,5	<0,001*
İnsanlarla geçinme	25,0	0,0 – 50,0	83,3	45,8 – 91,6	1700,5	<0,001*
Ev aktiviteleri	30,0	0,0 – 40,0	50,0	40,0 – 80,0	2138,0	<0,001*
İş veya okul aktiviteleri ^a	7,1	0,0 – 26,7	42,8	28,5 – 71,4	98,0	<0,001*
Topluma katılma	33,3	16,6 – 54,1	62,5	41,6 – 75,0	1823,5	<0,001*
Toplam	19,5	9,7 – 35,8	50,9	33,1 – 65,2	1820,5	<0,001*

(a) klozapin kullanan grup n= 28, kullanmayan grup n=27

*Grup ortancaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır

Klozapin kullanımının dışında hastaların işlevsellik durumunu etkileyebilecek diğer faktörleri saptamak amacıyla hastaların yaş, cinsiyet, medeni durum, eğitim düzeyi, alkol kullanma, düzenli egzersiz yapma, OKB tanısı almış olma durumları, kullandıkları antipsikotiklerin eşdeğer dozları ve SAS, PANSS, Beck anksiyete, Calgary depresyon, Yale Brown ölçeklerinden aldıkları puanların WHODAS 2.0 ölçeğinden alınan puanlarla aralarındaki ilişki incelendi.

Cinsiyet, medeni durum, alkol kullanma ve OKB tanısı almış olma özelliklerinin hastaların işlevsellik düzeyleri üzerinde bir etkisi olmadığı görüldü. (Tablo 17, 18, 21, 22) Düzenli egzersiz yapma alışkanlığı olan hastaların ise diğer hastalara kıyasla biliş alanında işlevsellik düzeyleri daha iyi bulundu (Tablo 20). Hastaların eğitim durumu arttıkça da WHODAS 2.0 ölçeğinin toplam puanı ve biliş, kendine bakma, insanlarla geçinme, ev

aktiviteleri ve topluma katılma alt alanlarından aldıkları puanlara göre işlevsellik düzeyinin daha iyi olduğu görüldü. (Tablo 19)

Tablo 17. Hastaların cinsiyetlerine göre WHODAS 2.0 ölçeğinden aldıkları puanların karşılaştırılması

WHODAS 2.0	Cinsiyet					
	Kadın (n=58)			Erkek (n=126)		
	Ortanca	25-75 persentil	Ortanca	25-75 persentil	U	p
Biliş	40,0	10,0 – 70,0	40,0	15,0 – 60,0	3622,0	0,924
Hareket	12,5	0,0 – 32,8	6,2	0,0 – 26,5	3325,5	0,315
Kendine bakma	10,0	0,0 – 30,0	20,0	0,0 – 32,5	3148,5	0,120
İnsanlarla geçinme	58,3	8,3 – 83,3	54,1	16,6 – 83,3	3468,5	0,579
Ev aktiviteleri	40,0	0,0 – 70,0	40,0	20,0 – 50,0	3629,5	0,941
İş veya okul aktiviteleri*	3,5	0,0 – 42,8	28,5	14,2 – 50,0	149,0	0,094
Topluma katılma	47,9	19,7 – 75,0	50,0	29,1 – 66,6	3649,5	0,989
Toplam	37,5	13,0 – 63,0	36,8	17,2 – 57,6	3593,5	0,857

*kadınlar için n=10, erkekler için n=45

Tablo 18. Hastaların medeni durumlarına göre WHODAS 2.0 ölçeğinden aldıkları puanların karşılaştırılması

WHODAS 2.0	Medeni durum					
	Evli (n=60)		Evli değil (n=124)		U	p
	Ortanca	25-75 persentil	Ortanca	25-75 persentil		
Biliş	40,0	15,0 – 63,7	40,0	10,0 – 63,7	3630,5	0,791
Hareket	12,5	0,0 – 37,5	6,2	0,0 – 30,0	3307,5	0,211
Kendine bakma	10,0	0,0 – 40,0	10,0	0,0 – 30,0	3386,0	0,309
İnsanlarla geçinme	58,3	18,7 – 83,3	50,0	16,6 – 83,3	3572,0	0,661
Ev aktiviteleri	45,0	20,0 – 70,0	40,0	20,0 – 67,5	3558,0	0,629
İş veya okul aktiviteleri^a	42,8	21,4 – 64,2	21,4	0,0 – 42,8	218,5	0,120
Topluma katılma	52,0	26,0 – 70,8	50,0	26,0 – 66,6	3557,0	0,630
Toplam	37,5	19,5 - 57,5	36,8	14,6 – 60,5	3519,5	0,554

a evli olanlar için n=15, evli olmayanlar için n=40

Tablo 19. Hastaların eğitim durumlarına göre WHODAS 2.0 ölçeğinden aldıkları puanların karşılaştırılması

WHODAS 2.0	Eğitim durumu											
	Okur yazar değil (n=4)		Okur yazar (n=43)		İlköğretim (n=39)		Lise (n=64)		Üniversite (n=34)			
	Ortanca	25-75 persentil	Ortanca	25-75 persentil	Ortanca	25-75 persentil	Ortanca	25-75 persentil	Ortanca	25-75 persentil	H	p
Biliş	75,0	62,5–83,7	50,0	25,0–75,0	40,0	15,0–70,0	37,5	15,0–58,7	10,0	0,0–40,0	29,3	<0,001*
Hareket	21,8	6,2–70,3	12,5	0,0–43,7	6,2	0,0–25,0	6,2	0,0–25,0	6,2	0,0–20,3	5,0	0,283
Kendine bakma	85,0	65,0–97,5	20,0	0,0–50,0	10,0	0,0–30,0	10,0	0,0–30,0	0,0	0,0–22,5	19,7	0,001**
İnsanlarla geçinme	95,8	54,1 -100,0	75,0	25,0–91,0	66,6	25,0–91,6	50,0	18,7–83,3	20,8	0,0–43,7	20,6	<0,001*
Ev aktiviteleri	80,0	47,5–97,5	50,0	30,0–90,0	40,0	10,0–70,0	40,0	20,0–50,0	25,0	0,0–50,0	25,2	<0,001***
İş veya okul aktiviteleri ^a	71,4	71,4- 71,4	42,8	0,0–57,1	28,5	7,1–50,0	21,4	3,5–42,8	21,4	0,0–50,0	2,0	0,718
Topluma katılma	60,4	45,8–87,5	62,5	33,3–75,0	54,1	29,1–69,7	41,6	29,1–69,7	29,1	12,5–58,3	13,9	0,007*
Toplam	61,6	60,9–78,2	54,3	23,9–68,4	42,3	17,3–57,4	36,8	16,9–56,2	16,7	7,6–42,7	24,9	<0,001*

a kişi sayıları (okuryazar değil n=1, okuryazar n=7, ilköğretim n=15, lise n=21, üniversite n=11)

*Fark üniversite grubundan kaynaklanmaktadır.

**Fark okuryazar olmayan ve okuryazar gruptan kaynaklanmaktadır.

***Fark üniversite grubundan ve okuryazar grup ile ilköğretim ve üzerindeki gruplardan kaynaklanmaktadır.

Tablo 20. Düzenli egzersiz yapma alışkanlığı olan ve olmayan hastaların WHODAS 2.0 ölçeğinden aldıkları puanların karşılaştırılması

WHODAS 2.0	Düzenli egzersiz yapan (n=28)		Düzenli egzersiz yapmayan (n=156)		U	p
	Ortanca	25-75	Ortanca	25-75		
		persentil		persentil		
Biliş	20,0	0,0 – 56,2	40,0	15,0 – 65,0	1635,5	0,034*
Hareket	6,2	0,0 – 18,7	12,5	0,0 – 35,9	1745,0	0,082
Kendine bakma	10,0	0,0 – 30,0	10,0	0,0 – 30,0	2176,5	0,976
İnsanlarla geçinme	33,3	8,3 – 81,2	58,3	18,7 – 83,3	1856,5	0,205
Ev aktiviteleri	40,0	2,5 – 70,0	40,0	20,0 – 70,0	2083,0	0,695
İş veya okul aktiviteleri^a	7,1	0,0 – 42,8	28,5	7,1 – 55,3	119,5	0,226
Topluma katılma	39,5	17,7 – 64,5	54,1	29,1 – 69,7	1889,5	0,256
Toplam	23,3	9,0 – 57,0	39,3	16,9 – 60,2	1863,5	0,217

a düzenli egzersiz yapan n=7, düzenli egzersiz yapmayan n=48

*grup ortancaları arasında anlamlı düzeyde fark vardır.

Tablo 21. Alkol bağımlılığı/kötüye kullanımı kriterlerini karşılamayan ama alkol kullanan ve kullanmayan hastaların WHODAS 2.0 ölçeğinden aldıkları puanların karşılaştırılması

WHODAS 2.0	Alkol kullanmayan (n=177)		Alkol kullanan (n=7)		U	P
	Ortanca	25-75 persentil	Ortanca	25-75 persentil		
Biliş	40,0	15,0 – 62,5	25,0	5,0 – 75,0	543,5	0,582
Hareket	12,5	0,0 – 31,2	0,0	0,0 – 6,2	370,5	0,064
Kendine bakma	10,0	0,0 – 30,0	0,0	0,0 – 40,0	522,0	0,469
İnsanlarla geçinme	58,3	16,6 – 83,3	50,0	0,0 – 100,0	578,5	0,766
Ev aktiviteleri	40,0	20,0 – 70,0	40,0	0,0 – 50,0	555,0	0,638
İş veya okul aktiviteleri^a	28,5	0,0 – 50,0	39,2	5,3 – 78,5	86,5	0,628
Topluma katılma	50,0	29,1 – 66,6	41,6	12,5 – 79,1	600,0	0,888
Toplam	37,7	16,9 – 59,7	28,2	7,6 – 61,3	547,0	0,600

a alkol kullanmayan grup n=51, alkol kullanan grup n=4

Tablo 22. Obsesif Kompulsif Bozukluk tanısı olan ve olmayan hastaların WHODAS 2.0 ölçeğinden aldıkları puanların karşılaştırılması

WHODAS 2.0	OKB var (n=26)		OKB yok (n=158)		U	p
	Ortanca	25-75 persentil	Ortanca	25-75 persentil		
Biliş	20,0	10,0 – 41,2	40,0	13,7 – 65,0	1681,0	0,137
Hareket	6,2	0,0 – 12,5	12,5	0,0 – 31,2	1576,5	0,051
Kendine bakma	5,0	0,0 – 20,0	10,0	0,0 – 40,0	1582,5	0,053
İnsanlarla geçinme	33,3	22,9 – 58,3	58,3	16,6 – 85,4	1715,5	0,177
Ev aktiviteleri	35,0	7,5 – 50,0	40,0	20,0 – 70,0	1789,5	0,289
İş veya okul aktiviteleri^a	21,4	5,3 – 41,0	28,5	0,0 – 50,0	199,0	0,567
Topluma katılma	39,5	25,0 – 54,1	54,1	28,1 – 70,8	1704,5	0,164
Toplam	26,4	16,8 – 35,9	40,8	16,0 – 61,3	1623,0	0,087

a OKB olan grup için n=10, OKB olmayan grup için n=45

Hastaların yaşları, klorpromazin eşdeğer dozları, SAS, PANSS, Beck anksiyete, Calgary depresyon ve Yale Brown ölçeklerinden aldıkları puanlar ile işlevsellik düzeyleri arasındaki ilişki değişkenler normal dağılıma uymadığından Spearman korelasyon testi ile incelendi(Tablo 23). Buna göre hastaların yaşları ile hareket alanından aldıkları puanlar arasında zayıf düzeyde pozitif yönlü anlamlı bir korelasyon vardı. Bunun anlamı; hastaların yaşı arttıkça hareket alanında işlevsellik düzeyleri kötüleşmekte idi. Hastaların kullandıkları antipsikotik dozları ile WHODAS 2.0 ölçeğinin biliş, kendine bakma, ev aktiviteleri ve topluma katılma alanlarından ve ölçeğin tamamından aldıkları puanlar arasında pozitif yönlü zayıf ama anlamlı korelasyonlar mevcuttu.

Hastaların Simpson Angus Nöroleptiklere Bağlı Hareket Bozukluklarını Değerlendirme ölçeğinden aldıkları puanlar ile kendine bakma, alt alanından aldıkları puanlar arasında zayıf düzeyde ancak anlamlı bir pozitif korelasyon vardı. Bunun anlamı SAS'dan alınan puan yükseldikçe kendine bakma alanında işlevsellik düzeyi kötüleşmekte idi.

Hastaların PANSS ölçeği pozitif ve genel psikopatoloji alanlarından ve ölçeğin toplamından alınan puanlar ile WHODAS 2.0 ölçeğinin alt alanlarının her birinden ve ölçeğin tamamından aldıkları puanlar arasında zayıf, düşük ve orta düzeylerde olmak üzere çok anlamlı pozitif korelasyonlar bulundu. PANSS negatif alanından aldıkları puanlar ile de iş veya okul aktiviteleri alanı dışında bütün alanlardan ve ölçeğin toplamından alınan puanlar arasında pozitif yönlü, düşük düzeyde anlamlı korelasyon bulundu. Bu durum hastaların PANSS puanları arttıkça işlevsellik düzeyleri kötüleştiği anlamına gelmekte idi.

Beck anksiyete ve Calgary depresyon ölçeklerinden aldıkları puanlar ile WHODAS 2.0 ölçeğinin insanlarla geçinme ve iş veya okul aktiviteleri alanı dışındaki bütün alanlardan ve ölçeğin toplamından aldıkları puanlar arasında zayıf ve düşük düzeylerde pozitif korelasyonlar bulundu. Hastaların anksiyete ve depresyon düzeyleri arttıkça işlevsellik düzeyleri kötüleşmekte idi.

Son olarak hastaların Yale Brown ölçeğinden aldıkları puanlar ile WHODAS 2.0 aldıkları puanlar arasında biliş, kendine bakma, insanlarla geçinme, topluma katılım ve ev, iş veya okul aktiviteleri alanları arasında anlamlı fark saptanmadı, fakat ölçeğinin hareket alanından negatif yönlü zayıf düzeyde bir korelasyon bulundu. Bu durum hastaların obsesif kompulsif semptomları arttıkça hareket alanında işlevsellik düzeylerinin iyiye gittiği anlamına gelmekte idi.

Tablo 23. Hastaların WHODAS 2.0 ölçeğinin alt alanlarından aldıkları puanlar ile yaş ve SAS, PANSS, Beck Anksiyete, Calgary Depresyon, Yale Brown ölçeklerinden aldıkları puanlar arasındaki korelasyon

WHODAS-2.0 alt alanları		Yaş	Antipsikotik eşdeğer dozu	SAS	PANSS pozitif	PANSS negatif	PANSS genel psikopatoloji	PANSS toplam	Beck anksiyete	Calgary depresyon	Yale Brown
Biliş	rho	-0,017	0,150	-0,085	0,496	0,409	0,429	0,526	0,286	0,198	-0,098
	p	0,822	0,043*	0,253	<0,001*	<0,001*	<0,001*	<0,001*	0,001*	0,007*	0,184
Hareket	rho	0,148	0,130	0,111	0,318	0,310	0,331	0,390	0,355	0,314	-0,153
	p	0,045*	0,078	0,134	<0,001*	<0,001*	<0,001*	<0,001*	<0,001*	0,001*	0,039*
Kendine bakma	rho	0,100	0,230	0,143	0,382	0,359	0,321	0,416	0,201	0,155	-0,061
	p	0,176	0,002*	0,048*	<0,001*	<0,001*	<0,001*	<0,001*	0,006*	0,036*	0,414
İnsanlarla geçinme	rho	0,016	0,089	-0,136	0,377	0,310	0,294	0,399	0,112	0,099	-0,113
	p	0,833	0,230	0,066	<0,001*	<0,001*	<0,001*	<0,001*	0,130	0,182	0,128
Ev aktiviteleri	rho	0,031	0,238	-0,024	0,392	0,407	0,385	0,459	0,208	0,171	-0,068
	p	0,674	0,001*	0,746	<0,001*	<0,001*	<0,001*	<0,001*	0,005*	0,020*	0,356
İş veya okul aktiviteleri(n=55)	rho	-0,248	0,129	-0,100	0,469	0,242	0,422	0,435	0,234	0,200	0,026
	p	0,068	0,346	0,466	<0,001*	0,075	0,001*	0,001*	0,085	0,144	0,848
Topluma katılma	rho	-0,046	0,181	-0,061	0,520	0,414	0,450	0,540	0,253	0,201	-0,102
	p	0,532	0,014*	0,409	<0,001*	<0,001*	<0,001*	<0,001*	0,001*	0,006*	0,170
Toplam	rho	0,017	0,200	-0,048	0,530	0,460	0,470	0,574	0,291	0,232	-0,123
	p	0,821	0,006*	0,521	<0,001*	<0,001*	<0,001*	<0,001*	<0,001*	<0,001*	0,097

Rho:0,00 ile 0,29 arası= zayıf; 0,30 ile 0,49 arası düşük; 0,50 ile 0,69 arası orta; 0,70 ile 0,89 arası kuvvetli; 0,90 ile 1,00 arası çok kuvvetli korelasyonu ifade etmektedir. (-) işareti negatif yönlü korelasyonu ifade etmektedir. *Değişkenler arasında anlamlı düzeyde korelasyon vardır.

Duygu durum dengeleyicilerin işlevsellik üzerindeki etkisi incelendiğinde; lityum, valproat ya da lamotrijin kullanan hastaların işlevsellik düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulunmadı. Klozapin kullanan hastaların tedavilerinde duygu durum dengeleyicilerin eklenmesinin işlevsellik üzerinde yine istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi saptanmadı. (Tablo 24)



Tablo 24. Duygudurum dengeleyicilerin işlevsellik düzeyi üzerindeki etkileri

		Kullanılan duygudurum dengeleyici							
WHODAS 2.0		Lityum		Valproat		Lamotrijin		H	P*
		Ortanca	25-75 persentil	Ortanca	25-75 persentil	Ortanca	25-75 persentil		
Bütün hastalar ^a	Biliş	25,0	7,5–45,0	20,0	5,0–40,0	7,5	0,0–28,7	3,436	0,179
	Hareket	6,2	0,0–15,6	6,2	0,0–18,7	0,0	0,0–6,2	3,635	0,162
	Kendine bakma	10,0	0,0–40,0	0,0	0,0–25,0	0,0	0,0–0,0	7,647	0,022
	İnsanlarla geçinme	33,3	8,3–50,0	25,0	4,1–70,8	20,8	4,1–37,5	0,668	0,716
	Ev aktiviteleri	30,0	15,0–55,0	40,0	0,0–50,0	0,0	0,0–37,5	4,386	0,112
	İş veya okul aktiviteleri	0,0	0,0–0,0	7,1	0,0–28,5	7,1	7,1–7,1	0,293	0,864
	Topluma katılma	37,5	18,7–47,9	33,3	18,7–60,4	33,3	3,1–40,6	1,037	0,595
	Toplam	25,0	13,5–39,6	20,7	9,9–45,3	13,0	4,3–24,6	3,307	0,191
Klozapin kullanan hastalar ^b	Biliş	20,0	5,0–41,5	10,0	5,0–25,0	7,5	0,0–28,7	1,817	0,403
	Hareket	6,2	0,0–6,2	6,2	0,0–18,7	0,0	0,0–6,2	1,796	0,407
	Kendine bakma	10,10	0,0–30,	0,0	0,0–10,0	0,0	0,0–0,0	6,659	0,036
	İnsanlarla geçinme	29,1	6,2–35,4	16,6	0,0–37,5	20,8	4,1–37,5	0,314	0,855
	Ev aktiviteleri	20,0	7,5–32,5	10,0	0,0–40,0	0,0	0,0–37,5	1,221	0,543
	İş veya okul aktiviteleri	0,0	0,0–0,0	3,5	0,0–17,8	7,1	7,1–7,1	1,825	0,402
	Topluma katılma	31,2	10,4–41,6	29,1	16,6–7,5	33,3	3,1–40,6	0,077	0,962
	Toplam	21,7	10,7–30,1	16,3	4,7–30,9	13,0	4,3–24,6	0,990	0,610

a kişi sayıları lityum=17, valproat=17, lamotrijin=8 (iş veya okul aktiviteleri alanı için lityum=3, valproat=7, lamotrijin=1)

bkişi sayıları lityum=10, valproat=13, lamotrijin=8 (iş veya okul aktiviteleri alanı için lityum=2, valproat=6, lamotrijin=1)

*Anlamlılığın sağlanması için Bonferoni düzeltmesine göre p değerinin 0,017’den küçük olması gerekmektedir.

İşlevselliği etkileyen diğer faktörler ile birlikte klozapin kullanımının etki düzeyini değerlendirilmek amacıyla çoklu doğrusal regresyon analizi yapıldı. Sayısal değişkenlerin normal dağılıma uygunluk koşulunu sağlamaları amacıyla logaritmik dönüşümleri yapıldıktan sonra doğrusal regresyon analizine sokuldu. Bu analiz ile klozapin kullanımı, eşdeğer klorpromazin dozları, eşlik eden OKB varlığı, PANSS toplam puanı ve eğitim durumu değişkenlerinin WHODAS 2.0 ölçeği toplam puanı üzerindeki bağımsız etkileri incelendi. Bu analiz sonucunda klozapin kullanımı, PANSS toplam puanı ve eğitim durumunun WHODAS 2.0 toplam puanı üzerindeki etkileri istatistiksel olarak anlamlı bulundu. (Tablo 25)

Tablo 25. Çoklu doğrusal regresyon analizi sonuçları

Bağımlı değişken	Değişkenler**	B	SE	Beta	t	p
WHODAS 2.0 toplam puan	Tedavide Klozapin	-0,552	0,111	-0,311	-4,971	<0,001*
	Antipsikotik eşdeğer dozu	0,090	0,075	0,074	1,204	0,230
	PANSS toplam	0,018	0,003	0,410	6,373	<0,001*
	Eşlik eden OKB	-0,153	0,156	-0,060	-0,978	0,329
	Eğitim durumu	-0,388	0,135	-0,170	-2,873	0,005*

Analiz "Enter" metodu kullanılarak yapılmıştır. WHODAS 2.0 toplam puanının yaklaşık %40'ı bu model ile açıklanabilmektedir.

SE: standart error (Standart hata)

*İstatistiksel olarak anlamlı ilişki vardır.

** Modele giren değişkenler:

Klozapin kullanmayan=0, kullanan=1; eşlik eden OKB yok=0, var=1; eğitim durumu lise ve altı=0, üniversite=1

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Bilgilerimize göre bu araştırma ülkemizde ve dünyada şizofreni ve şizoaffektif bozukluk hastalarında klozapinin ikinci kuşak antipsikotikler de dahil diğer antipsikotik tedavilerinin hastaların işlevsellik düzeyine etkisini araştıran ilk çalışmadır. Bilindiği üzere şizofreni hastalığının tanı kriterlerinden biri de işlevsellikte meydana gelen gerilemedir (85, 86). Bu durum bilişsel ve emosyonel fonksiyonlarda, iş, toplumsal ilişkiler, akademik yaşantı ve kendine bakım gibi bazı alanlarda önceki düzeye göre bir gerileme ve yıkım şeklinde kendini gösterir (86). Şizofreni hastaları ve sağlıklı kontrollerin karşılaştırıldığı çalışmalarda şizofreni hastalarının işlevsellik düzeyinin her alanda sağlıklı kontrole göre daha kötü durumda olduğu gösterilmiştir (87, 88). Kanada’da yapılan toplum tabanlı kesitsel bir çalışmada şizofreni hastaların işlevsellik düzeyinin, sağlıklı bireylerden ve diğer mental bozukluk hastalarından daha kötü düzeyde olduğu gösterilmiştir (89). Psikoz gelişme riski yüksek hastaları değerlendiren başka bir çalışmada ise, sonradan psikoz ortaya çıkan grupta sosyal ilişkiler ve topluma katılım alanlarında işlevsellik düzeyleri psikoz ortaya çıkmayan gruba göre düşük bulunmuştur (90).

Bu çalışmada hastaların işlevsellik düzeylerini değerlendirmek amacıyla WHODAS 2.0 ölçeğinden yararlanılmıştır. Otuz altı soruluk formun biliş, hareket, kendine bakma, insanlarla geçinme, ev aktiviteleri, iş ve okul aktiviteleri, topluma katılma alt alanları için ve ölçeğin toplamı için ayrı puan hesaplamaları yapılmıştır. Klozapin kullanmayan hastaların ölçekten aldıkları puanların klozapin kullanan hastalara göre daha yüksek olduğu görülmüştür. Bu durum klozapin kullanan hastalarda işlevsellik düzeyinin daha iyi olduğu anlamına gelmektedir. Şizofreni hastalarında antipsikotik kullanımının psikososyal işlevsellik üzerinde olumlu etkileri olduğu (91) ve klozapinin bilişsel işlev üzerinde birinci kuşak antipsikotik ilaçlardan daha etkili olduğu yapılan çalışmalarda da gösterilmiştir (92). İşlevsellik ile bağlantılı olarak yaşam kalitesi üzerinde de klozapinin birinci kuşak antipsikotiklere oranla daha etkili olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur (93).

Hastaların kullandıkları antipsikotik dozları klozapin kullanan ve kullanmayan grupta benzerdir. Kullanılan antipsikotik dozu yükseldikçe biliş, kendine bakma, topluma katılma alanlarında ve toplam işlevsellik düzeyinde kötüleşme olduğu görülmüştür. Bu durumun klinik olarak daha ağır seyreden hastaların daha yüksek dozda antipsikotik kullanmaları nedeniyle olabileceği sonucu çıkarılabilir.

Hastaların işlevsellik düzeyi bazı sosyodemografik özelliklerden etkilenebilmektedir. Bu çalışmada hastaların yaşları arttıkça hareket alanında işlevsellik düzeyinin kötüleştiği görülmüştür. Biliş alanında işlevsellik düzeyinin düzenli egzersiz yapan hastalarda daha iyi durumda olduğu görülmüştür. Ayrıca hastaların eğitim düzeyleri arttıkça hareketle birlikte iş veya okul aktiviteleri alanlarının dışındaki bütün alanlardan ve ölçeğin toplamından alınan puanlara göre işlevsellik düzeyi artmaktadır. Bunların dışında cinsiyet, medeni durum ve alkol kullanma durumları ile işlevsellik düzeyleri arasında bir ilişki saptanmamıştır. Alptekin ve ark. şizofreni hastaları üzerinde gerçekleştirdikleri longitudinal bir çalışmada cinsiyet, alkol kötüye kullanımı, ekonomik ve medeni durum ile işlevsellik düzeyleri arasında ilişki saptamamışlardır (94). McKibbin ve ark. şizofreni hastalarında işlevsellik düzeyini araştırdıkları çalışmalarında eğitim düzeyinin kendine bakma ve topluma katılma alanlarında, kadın cinsiyetin de yine kendine bakma alanında işlevsellik üzerine olumlu etkileri olduğunu ancak toplam skorun bu değişkenlerden etkilenmediğini göstermiştir (95). Swartz ve ark. psikososyal işlevsellik üzerine yaptıkları bir çalışmada bizim çalışmamıza benzer olarak cinsiyet ile işlevsellik arasında ilişki bulamamıştır (91). Hastaların evlilik durumları ile işlevsellik düzeyleri arasında ilişkinin gösterildiği çalışmalar vardır (87) ancak bizim çalışmamızda evlilik durumları ile işlevsellik arasında ilişki saptanmamıştır.

Bu çalışmada hastaların işlevsellik düzeylerine ek olarak pozitif ve negatif semptomları, şizofreniye bağlı anksiyete ve depresyon düzeyleri, nöroleptiklere bağlı hareket bozuklukları ve obsesif kompulsif belirtileri de değerlendirilmiştir. Klopapin kullanan hastaların PANSS skorlarına göre pozitif ve negatif semptomlarının, kullanmayan hastalardan daha iyi durumda olduğu görülmüştür. Klopapin ve diğer ikinci kuşak antipsikotik ilaçların şizofreni semptomları üzerinde oldukça etkili olduğu (96) ve bu etkinliğin birinci kuşak antipsikotik ilaçlarla karşılaştırıldığında daha üstün olduğunu başka çalışmalarda da gösterilmiştir (93, 97). PANSS pozitif, negatif, genel psikopatoloji ve toplam puanları ile işlevselliğin her alanı arasında pozitif yönlü korelasyonlar olduğu görülmüştür. Ertuğrul ve ark. bizim çalışmamıza benzer olarak şizofreni hastalarında PANSS skorları ile işlevsellik düzeyleri arasında pozitif korelasyonlar bulmuşlardır (88). Bizim çalışmamızda hastaların semptomları arttıkça işlevsellik düzeylerinin kötüleştiği görülmüştür. Psikiyatrik semptomların işlevsellik düzeyini kötüleştirdiğini gösteren pek çok çalışma bizim bulgularımızı desteklemektedir (87, 88, 95). Akinsulore ve ark. pozitif ve negatif semptomların ve semptomlarda alevlenmenin işlevsellik düzeyini kötüleştirdiğini göstermişlerdir (87).

Leifker ve ark. şizofreni semptomların işlevsellik üzerine etkilerini incelediği çalışmada özellikle sosyal alanda işlevsellik düzeyinin negatif semptomlardan etkilendiğini göstermişlerdir (98).

Şizofreni hastalığına anksiyete bozukluğunun eşlik etme sıklığını %13,5 (86); panik bozukluğun eşlik etme sıklığını da % 16-63 arasında değişen bir yelpazede bildiren çalışmalar mevcuttur (99-101). Bu çalışmada yer alan hastaların % 6,5'ine panik bozukluk, %3,8'ine yaygın anksiyete bozukluğu eşlik etmektedir. Bu çalışmada akut ve alevli dönemdeki hastalar çalışmaya alınmadığı için anksiyete bozukluğu eşlik etme oranları beklenenden düşük olmuş olabilir. Klozapin kullanan ve kullanmayan hastaların anksiyete bozukluğu tanı oranları ve semptomları benzer bulunmuştur. Şizofreni hastalığına anksiyetenin eşlik etmesinin daha kötü sosyal işlevsellik ile ilişkili olduğu başka çalışmalarda gösterilmiştir (102, 103). Bizim çalışmamızda da hastaların anksiyete düzeyi arttıkça; biliş, hareket ve topluma katılma alanlarında işlevsellik düzeyinin kötüleştiği görülmüştür.

Bu çalışmada yer alan hastaların %20,6'sına depresyon eşlik etmektedir. Genel popülasyonda major depresif bozukluğun yaşam boyu prevalansı %12,5 iken (104) şizofreni hastalarında depresyon sıklığının %15-63 arasında değişen sıklıklarla bildirildiği çalışmalar mevcuttur(86, 105-107). Bizim çalışmamızda şizofreni hastalarında depresif semptomların varlığı ile işlevsellik düzeyi arasında ilişki bulunmuştur. Calgary depresyon ölçeğinden alınan puanlar arttıkça biliş, hareket ve topluma katılma alanlarında işlevsellik düzeyi kötüleşmektedir. Şizofreniye eşlik eden depresif semptomların işlevsellik üzerindeki olumsuz etkilerini destekleyen başka çalışmalar da vardır. McKibbin ve ark. da biliş, insanlarla geçinme, ev ve iş aktiviteleri ve topluma katılma, alanlarının depresif semptomlardan olumsuz etkilendiğini göstermişlerdir (95). Akinsulare ve ark. bizim çalışmamıza benzer olarak işlevselliğin her alanının depresif semptomlardan olumsuz etkilendiğini göstermişlerdir (87). Bu çalışmada klozapin kullanımı ile depresif semptomlar arasında ilişki bulunamamıştır ancak klozapinin depresif semptomlar üzerinde birinci kuşak antipsikotiklere göre üstünlüğünü gösteren başka çalışmalar mevcuttur (93, 108).

Psikotik bozukluk hastalarında OKB eş tanı oranları %7,8-26,5 aralığındadır (109-111). Bizim çalışmamızda da benzer olarak hastaların %14,1'ine OKB eşlik etmektedir ve klozapin kullanan hastalarda OKB oranı daha yüksektir. Bununla doğru orantılı olarak da Yale Brown ölçeğinden alınan puanlar klozapin kullanan hastalarda daha yüksek

bulunmuştur. Klozapin kullanımına bağlı olarak obsesif kompulsif bozukluk gelişimi literatürde bildirilmektedir (102). İlk zamanlarda OKB'nin şizofreni prognozunu olumlu etkilediği düşünülmüş (112, 113) ancak son yapılan çalışmalarda şizofreniye OKB'nin eşlik ettiği durumlarda kliniğin daha kötü seyrettiği ve yalnız yaşayabilme, kendine bakabilme, çalışabilme gibi işlevselliğin etkilendiği alanlarda olumsuz etkileri olduğu görülmüştür(111, 114). OKB tanısı alan ve almayan hastalar arasında işlevsellik açısından anlamlı fark bulunamamıştır ancak iki grup arasında WHODAS 2.0 hareket alanında anlamlılığa yakın bir değer bulunmuştur.

İşlevsellik düzeyi ile arasında ilişki saptanan değişkenler doğrusal regresyon analizi ile incelendiğinde klozapin tedavisi, şizofreni semptom düzeyleri ve eğitim düzeyinin WHODAS 2.0 toplam puanını yaklaşık olarak %40 oranında öngörebildiği görülmüştür. Klozapin kullanımı ve yüksek eğitim düzeyi ölçek puanını azaltırken, semptomların şiddetlenmesi ölçek puanını arttırmaktadır. Ertuğrul ve arkadaşları şizofreni hastalarında işlevsellik düzeyini ölçtükleri bir çalışmada PANSS toplam puanının WHODAS 2.0 toplam puanını tahmin edebilen tek değişken olduğunu bulmuştur (88). Başka bir çalışmada da pozitif ve negatif semptomlar, relaps sıklığı ve medeni durumun WHODAS 2.0 toplam puanı öngörebildiğini bildirilmiştir (87). Şizofreni semptomlarının şiddetinin işlevsellik düzeyini öngörmeye etkili olduğu daha önce de gösterilmiştir.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları vardır. Kesitsel olması bunlardan birisidir. Hastalığın başlama yaşı, hastalık süresi, aile öyküsü, tedavisiz geçen süre ve DSM-IV kriterlerine göre şizofreni alt tipi tanısının değerlendirilmemesi de çalışmamızın kısıtlılıklarındandır. Hastaların klozapin ve diğer antipsikotik tedavilerinden önceki işlevsellik düzeylerini bilmiyor olmamız çalışmamızın sonuçlarını genelleyebilmemizi sınırlamaktadır. Bazı hastaların klozapinle birlikte güçlendirme tedavisi olarak başka antipsikotikleri de alıyor olması bir kısıtlılıktır. İleri retrospektif çalışmalarda klozapin monoterapisinin işlevsellik üzerine etkinliğinin değerlendirilmesi önerilir. Bununla birlikte bu çalışmada klozapin tedavisi alan hastalar daha önce en az 2 antipsikotiğe dirençli olan ve muhtemelen işlevsellikleri de klozapin kullanmayanlara göre daha kötü durumdaki hastalardır. Klozapin kullanan hasta grubunda diskinezi belirtilerinin daha sık olması da bu hastaların gelişen tardiv diskinezi nedeniyle klozapin tedavisine geçilmiş olması nedeniyledir. Diskinezi gelişen hastalardaki klozapin öncesi ve sonrası diskinezi skorlarını karşılaştıramamış olmamız da bir

diğer kısıtlılığımızdır. Klozapin tedavisinin dirençli hastalardaki işlevsellik düzeyine tüm alanlarda olumlu etkilerinin saptanmış olması bu çalışmanın literatüre katkılarındandır.



ÖZET

Başlık: Klozapin Kullanan ve Kullanmayan Şizofreni Hastalarında İşlevselliğin Ve İşlevselliği Etkileyen Faktörlerin İncelenmesi

Amaç: Şizofreni; düşünme, algı, duygulanım ve sosyal davranış bozukluklarını içeren mental bir hastalıktır ve işlevsellik üzerinde olumsuz etkileri vardır. Şizofreni hastalarında bilişsel, kişiler arası ve mesleki işlevsellik üzerinde klozapinin, özellikle birinci kuşak antipsikotiklere kıyasla, olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmanın amacı tedavilerinde klozapin kullanılan ve kullanılmayan şizofreni ve şizoaffektif bozukluk hastalarında işlevselliği karşılaştırmak ve klozapinin işlevsellik üzerine etkisini değerlendirmektir.

Yöntem: Çalışma kesitsel tipte bir araştırmadır. Adnan Menderes Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi Psikiyatri kliniği Psikoz biriminde takip ve tedavileri yapılan, SCID-I'e göre tanı konmuş 184 şizofreni (n=142) ve şizoaffektif bozukluk (n=42) tanılı hasta dâhil edilmiştir. Bu hastalara sosyodemografik veri formu, Dünya Sağlık Örgütü Yeti Yitimi Değerlendirme Çizelgesi (WHODAS-II), Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (PANSS), Simpson-Angus Nöroleptiklere Bağlı Hareket Bozukluklarını Değerlendirme Ölçeği (SAS), Calgary Şizofrenide Depresyon Ölçeği, Yale-Brown Obsesyon Kompulsiyon Ölçeği ve Beck Anksiyete Ölçeği uygulanmıştır. Verilerin değerlendirmesi Statistical Package for Social Science (SPSS) 17.0 programı ile, tanımlayıcı istatistikler, student t, Mann Whitney U testi, Kruskal Wallis, ki-kare ve Spearman Korelasyon analizleri kullanılarak yapılmıştır. İstatistiksel olarak anlamlı bulunan analizler çoklu doğrusal regresyon analizi ile değerlendirilmiştir. Tip 1 hata düzeyi $\alpha=0,05$ kabul edilmiştir.

Bulgular: Çalışmaya alınan hastaların %47,3'ü (n=87) klozapin kullanılırken %52,7'si (n=97) diğer antipsikotikleri kullanmaktaydı. Hastaların %71,2'sinde şizofreniye eşlik eden başka bir psikiyatrik hastalık bulunmazken, %20,6'sı depresyon, %14,1'ine OKB, %6,5'ine panik bozukluk, %3,8'ine YAB eşlik etmekteydi. Klozapin kullanan hastalarda PANSS pozitif, negatif ve toplam puanları kullanmayanlara göre anlamlı olarak daha düşüktü. Anksiyete bozukluğu, depresyon tanı oranları; Beck Anksiyete ve Calgary depresyon, ölçeğinden aldıkları puanlar yönünden klozapin kullanan ve kullanmayan hastalar arasında fark yoktu. Klozapin kullanan hastaların SAS ölçeğinden aldıkları puanlar kullanmayan

hastalara oranla daha yüksekti. Klorapin kullanan hastalarda OKB tanı sıklığı ve Yale Brown ölçeğinden aldıkları puanlar kullanan hastalara göre daha yüksekti.

Klorapin kullanan hastaların WHODAS 2.0 ölçeğinin biliş, hareket, kendine bakma, insanlarla geçinme, ev, iş veya okul aktiviteleri, topluma katılma alanlarından ve ölçeğin toplamından aldıkları puanlar kullanan hastalara göre daha düşüktü. Düzenli egzersiz yapma alışkanlığı biliş alanında; yüksek eğitim seviyesi de biliş, kendine bakma, insanlarla geçinme, ev aktiviteleri, topluma katılma ve toplam puanlar yönünden işlevsellik üzerinde olumlu etki ederken; cinsiyet, medeni durum, alkol kullanma ve OKB tanısı almış olmanın işlevsellik düzeyleri üzerinde bir etkisi saptanmadı. Hastaların yaşları, kullandıkları antipsikotik dozları, SAS, PANSS, Beck anksiyete ve Calgary depresyon ölçeklerinden aldıkları puanlar arttıkça işlevsellik düzeyleri kötüleşmekteyken; Yale Brown ölçeğinden aldıkları puanlar arttıkça hareket alanında işlevsellik düzeylerinin iyiye gittiği görülmüştür. İşlevsellik düzeyi ile arasında ilişki saptanan değişkenler doğrusal regresyon analizi ile incelendiğinde klorapin tedavisi, şizofreni semptom düzeyleri ve eğitim düzeyinin WHODAS 2.0 toplam puanını yaklaşık olarak %40 oranında tahmin edebildiği görülmüştür. Klorapin kullanımı ve yüksek eğitim düzeyi ölçek puanını azaltırken, semptomların şiddetlenmesi ölçek puanını arttırmaktadır

Sonuçlar: Şizofreni ve şizoaffectif bozukluk tedavisinde klorapin kullanımının işlevselliği her alanda olumlu etkilediği saptanmıştır. Klorapin kullanımı ayrıca pozitif ve negatif semptomlar üzerinde de olumlu etki göstermektedir. Klorapin kullanımına ek olarak eğitim seviyesinin artması işlevselliği olumlu etkilerken semptomların şiddetli seyretmesi işlevselliği azaltmaktadır.

Anahtar kelimeler: Şizofreni, Engellilik Değerlendirmesi, Klorapin

ABSTRACT

Title: Functionality and Factors Affecting the Functionality on Schizophrenic Patients Who Use or Not Use Clozapine

Objective: Schizophrenia is a mental disorder which involves thought, perception, affect and social behavior disorders and has negative effects on functioning. Clozapine has been shown to have positive effects on cognitive, interpersonal and occupational functioning, particularly when compared to first-generation antipsychotics. The aim of this study is to compare the functioning of schizophrenia and schizoaffective disorder patients with and without clozapine treatment and to evaluate the effect of clozapine on functioning.

Methods: The study is a cross-sectional study. Diagnosed according to SCID-I, 184 schizophrenia (n = 142) and schizoaffective disorder (n = 42) were included in the follow-up and treatment of the psychosis unit of the Adnan Menderes University Research and Treatment Hospital Psychiatric Clinic. Sociodemographic data form, World Health Organization Disability Assessment Scale (WHODAS-II), Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS), Scale for Assessment of Movement Disorders due to Simpson-Angus Neuroleptics (SAS), Calgary Schizophrenia Depression Scale, Yale-Brown Obsessive Compulsions Scale and Beck Anxiety Scale were examined. Data were analyzed using Statistical Package for Social Science (SPSS) 17.0 program. Descriptive statistics, student t, Mann Whitney U test, Kruskal Wallis, chi-square and Spearman correlation analysis were performed. Statistically significant analyzes were evaluated by multiple linear regression analysis. Type 1 error level $\alpha = 0.05$ was considered.

Results: 47.3% (n = 87) of the patients were using clozapine, while 52.7% (n = 97) were using other antipsychotics. 71.2% of the patients did not have another psychiatric disorder while 20.6% had depression, 14.1% had Obsessive Compulsive Disorder, 6.5% had panic disorder, 3.8% were with by Generalized Anxiety Disorder . PANSS positive, negative, and total scores in patients who used clozapine, they were significantly lower than patients who did not use. Anxiety disorder, depression diagnosis rates; Beck Anxiety and Calgary depression scores did not differ between patients who used clozapine and who didn't. Patients who used clozapine had a higher score on the SAS scale than patients who did not use.

Clozapine-treated patients had a higher frequency of OCD diagnosis and higher Yale Brown scale scores than counterparts.

The WHOAS 2.0 scale's cognition, mobility, self-care, getting along, life activities, participation in society domains and total scores were lower of patients using clozapine than who didn't. Keep in training and higher education level had a positive effect on functioning; while gender, marital status, alcohol use, and having OCD had no effect. Older age and higher antipsychotic drug doses, higher scores of SAS, PANSS, Beck anxiety and Calgary depression scales were related to worse functional levels. As the Yale Brown's scale scores increased, the level of functionality in the mobility domain got better. As the result of linear regression analyse Clozapine treatment, schizophrenia symptom levels, and education level were able to estimate WHODAS 2.0 total score at approximately 40 percent. While clozapine use and higher educational level reduced the scale score, the exacerbation of the symptoms increased the scale score.

Conclusion: The clozapine treatment on patients with schizophrenia and schizoaffective disorder was found to have a positive effect on the functionallity on each domain. The use of clozapine also positively affects positive and negative symptoms. In addition, higher education level affects functionallity positively, while a severe symptoms reduces functionality.

Key words: Schizophrenia, Disability Evaluation, Clozapine

KAYNAKLAR

1. Barbato A, Initiative WNfMH, Organization WH. Schizophrenia and public health. 1997.
2. World Health Organization; Media Centre, Schizophrenia, Fact sheet World Health Organization 2016 [updated April, 2016; cited 2017 14.08.2017].
3. Warner R. deGirolamo G: Schizophrenia. Geneva. World Health Organization. 1995.
4. Stahl SM. Stahl's essential psychopharmacology: neuroscientific basis and practical applications: Cambridge university press; 2013.
5. Uzun Ö, Özşahin A, Özmenler KN, Doruk A, Battal S. Tedaviye dirençli şizofrenide klopazin: üç yıllık izlem. Klinik Psikofarmakoloji Bülteni. 2000;10:74-80.
6. SOYLU C, BILICIZ M, BEKAROGLU M, YILDIRIM F. Tealaviye Direngli Bir Grup '.; 3iz0fr'er| ili Haetada Klopazinin Etkinlii. Bull Clin Psychopharmacol. 1999;9(1):34-8.
7. Association AP. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5®): American Psychiatric Pub; 2013.
8. Haslam J. Illustrations of Madness, London: G. Hayden; 1810.
9. E. K. Psychiatrie: Ein Lehruch fur Studierende und Arzte. 6th ed. Leipzig, Germany: JA Barth 1899.
10. Kraepelin E. Psychiatrie. 8 Auflage. Leipzig: Barth. English translation: Dementia Praecox and Paraphrenia (1919). Reprinted by Krieger: Huntington, New York; 1971.
11. Bleuler E. Dementia Praecox or the group of Schizophrenias. 1950.
12. Schneider K. Clinical psychopathology. (Trans. by MW Hamilton). 1959.
13. Organization WH. Report of the international pilot study of schizophrenia. 1973.
14. First M. American psychiatric association diagnostic and statistical manual. APA Press, Washington DC; 1994.
15. Organization WH. The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: clinical descriptions and diagnostic guidelines: World Health Organization; 1992.
16. Castle D, Wessely S, Der G, Murray RM. The incidence of operationally defined schizophrenia in Camberwell, 1965-84. The British Journal of Psychiatry. 1991;159(6):790-4.
17. Mortensen PB, Pedersen CB, Westergaard T, Wohlfahrt J, Ewald H, Mors O, et al. Effects of family history and place and season of birth on the risk of schizophrenia. New England Journal of Medicine. 1999;340(8):603-8.
18. King M, Coker E, Leavey G, Hoare A, Johnson-Sabine E. Incidence of psychotic illness in London: comparison of ethnic groups. Bmj. 1994;309(6962):1115-9.
19. Stefan M, Travis M, Murray R. An Atlas of Schizophrenia (The Encyclopedia of visual medicine series). London, UK. 2002:31-42.
20. Piccinelli M, Gomez Homer F. The epidemiology of affective disorder and schizophrenia. Geneva, Switzerland: World Health Organization. 1997.
21. Gottesman II. Schizophrenia genesis: The origins of madness: WH Freeman/Times Books/Henry Holt & Co; 1991.
22. Shields J, Gottesman II, Hall E. Obstetric complications and twin studies of schizophrenia: Clarifications and affirmations. 1977.
23. Kendell R, Zealley A. Paranoid and other psychoses. Companion to psychiatric studies Churchill Livingstone, Edinburgh. 1993:459-71.

24. Susser E, Neugebauer R, Hoek HW, Brown AS, Lin S, Labovitz D, et al. Schizophrenia after prenatal famine: further evidence. *Archives of general psychiatry*. 1996;53(1):25-31.
25. Boyd JH, Pulver AE, Stewart W. Season of birth: schizophrenia and bipolar disorder. *Schizophrenia bulletin*. 1986;12(2):173.
26. Van Horn J, McManus I. Ventricular enlargement in schizophrenia. A meta-analysis of studies of the ventricle: brain ratio (VBR). *The British Journal of Psychiatry*. 1992;160(5):687-97.
27. Suddath RL, Christison GW, Torrey EF, Casanova MF, Weinberger DR. Anatomical abnormalities in the brains of monozygotic twins discordant for schizophrenia. *New England Journal of Medicine*. 1990;322(12):789-94.
28. Curtis VA, Bullmore ET, Brammer MJ, Wright IC, Williams SC, Morris RG, et al. Attenuated frontal activation during a verbal fluency task in patients with schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*. 1998;155(8):1056-63.
29. Gilvarry C, Takei N, Russell A, Rushe T, Hemsley D, Murray RM. Premorbid IQ in patients with functional psychosis and their first-degree relatives. *Schizophrenia research*. 2000;41(3):417-29.
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. Jones P, Rodgers B, Murray R, Marmot M, Schowalter JE. Child Developmental Risk Factors for Adult Schizophrenia in the British 1946 Birth Cohort. *Year Book of Psychiatry & Applied Mental Health*. 1996;1996(3):61.
32. Lieberman JA, Stroup TS, Perkins DO. *The American psychiatric publishing textbook of schizophrenia*: American Psychiatric Pub; 2007.
33. Guttmacher M. PHENOTHIAZINE TREATMENT IN ACUTE SCHIZOPHRENIA; EFFECTIVENESS: THE NATIONAL INSTITUTE OF MENTAL HEALTH PSYCHOPHARMACOLOGY SERVICE CENTER COLLABORATIVE STUDY GROUP. *Archives of general psychiatry*. 1964;10:246.
34. Hogarty GE, Ulrich RF, Mussare F, Aristigueta N. Drug discontinuation among long term, successfully maintained schizophrenia outpatients. *Diseases of the Nervous System*. 1976.
35. Kane J, Honigfeld G, Singer J, Meltzer H. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic: a double-blind comparison with chlorpromazine. *Archives of general psychiatry*. 1988;45(9):789-96.
36. Carlsson A, Lindqvist M. Effect of chlorpromazine or haloperidol on formation of 3-methoxytyramine and normetanephrine in mouse brain. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*. 1963;20(2):140-4.
37. Creese I, Burt DR, Snyder SH. Dopamine receptor binding predicts clinical and pharmacological potencies of antischizophrenic drugs. *Science*. 1976;192(4238):481-3.
38. Angrist B, Van Kammen DP. CNS stimulants as tools in the study of schizophrenia. *Trends in Neurosciences*. 1984;7(10):388-90.
39. Lieberman J, Kane J, Alvir J. Provocative tests with psychostimulant drugs in schizophrenia. *Psychopharmacology*. 1987;91(4):415-33.
40. Woolley DW, Shaw E. A biochemical and pharmacological suggestion about certain mental disorders. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1954;40(4):228-31.

41. Busatto G, Kerwin R. Perspectives on the role of serotonergic mechanisms in the pharmacology of schizophrenia. *Journal of Psychopharmacology*. 1997;11(1):3-12.
42. Benes FM. The role of stress and dopamine-GABA interactions in the vulnerability for schizophrenia. *Journal of psychiatric research*. 1997;31(2):257-75.
43. Wassef AA, Dott SG, Harris A, Brown A, O'boyle M, Meyer WJ, et al. Critical review of GABA-ergic drugs in the treatment of schizophrenia. *Journal of clinical psychopharmacology*. 1999;19(3):222-32.
44. Krystal JH, Karper LP, Seibyl JP, Freeman GK, Delaney R, Bremner JD, et al. Subanesthetic effects of the noncompetitive NMDA antagonist, ketamine, in humans: psychotomimetic, perceptual, cognitive, and neuroendocrine responses. *Archives of general psychiatry*. 1994;51(3):199-214.
45. Stauffer V, Case M, Kollack-Walker S, Ascher-Svanum H, Ball T, Kapur S, et al. Trajectories of response to treatment with atypical antipsychotic medication in patients with schizophrenia pooled from 6 double-blind, randomized clinical trials. *Schizophrenia research*. 2011;130(1):11-9.
46. Leucht S, Davis J, Engel R, Kissling W, Kane J. Definitions of response and remission in schizophrenia: recommendations for their use and their presentation. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2009;119(s438):7-14.
47. Andreasen NC, Carpenter Jr WT, Kane JM, Lasser RA, Marder SR, Weinberger DR. Remission in schizophrenia: proposed criteria and rationale for consensus. *American Journal of Psychiatry*. 2005;162(3):441-9.
48. Law H, Morrison AP. Recovery in psychosis: A Delphi study with experts by experience. *Schizophrenia bulletin*. 2014;40(6):1347-55.
49. Bobes J, Ciudad A, Álvarez E, San L, Polavieja P, Gilaberte I. Recovery from schizophrenia: results from a 1-year follow-up observational study of patients in symptomatic remission. *Schizophrenia research*. 2009;115(1):58-66.
50. 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.
51. 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.
52. Davies LM, Drummond MF. The economic burden of schizophrenia. *Psychiatr Bull*. 1990;14:522-5.
53. Meltzer HY, Alphas LD, Bastani B, Ramirez L, Kwon K. Clinical efficacy of clozapine in the treatment of schizophrenia. *Pharmacopsychiatry*. 1991.
54. Meltzer H, Hippius H. The assessment and management of treatment-resistant schizophrenia in perspective. *European psychiatry*. 1995;10:3s-5s.
55. Tollefson GD, Birkett MA, Kiesler GM, Wood AJ, Group LRSS. Double-blind comparison of olanzapine versus clozapine in schizophrenic patients clinically eligible for treatment with clozapine. *Biological psychiatry*. 2001;49(1):52-63.
56. Yagcioglu AA, Akdede BK, Turgut TI, Tumuklu M, Yazici MK, Alptekin K, et al. A double-blind controlled study of adjunctive treatment with risperidone in schizophrenic patients partially responsive to clozapine: efficacy and safety. *Journal of Clinical Psychiatry*. 2005;66(1):63-72.
57. Davis JM, Casper R. Antipsychotic drugs: clinical pharmacology and therapeutic use. *Drugs*. 1977;14(4):260-82.

58. Loebel AD, Lieberman JA, Alvir JM, Mayerhoff DI, Geisler SH, Szymanski SR. Duration of psychosis and outcome in first-episode schizophrenia. *The American journal of psychiatry*. 1992;149(9):1183.
59. Meltzer HY, Rabinowitz J, Lee MA, Cola PA. Age at onset and gender of schizophrenic patients in relation to neuroleptic resistance. *The American journal of psychiatry*. 1997;154(4):475.
60. Pickar D, Owen RR, Litman RE, Konicki PE, Gutierrez R, Rapaport MH. Clinical and biologic response to clozapine in patients with schizophrenia: crossover comparison with fluphenazine. *Archives of General Psychiatry*. 1992;49(5):345-53.
61. Stern RG, Kahn RS, Davidson M. Predictors of response to neuroleptic treatment in schizophrenia. *Psychiatric Clinics of North America*. 1993.
62. 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.
63. van Kammen DP, Schooler N. Are Biochemical Markers for Treatment-Resistant Schizophrenia State Dependent or Traits? *Clinical neuropharmacology*. 1990;13:S16-S28.
64. Deutch AY. Identification of the neural systems subserving the actions of clozapine: clues from immediate-early gene expression. *The Journal of clinical psychiatry*. 1994.
65. Pickar D, Owen RR, Litman RE, Hsiao JK, Su T-P. Predictors of clozapine response in schizophrenia. *The Journal of clinical psychiatry*. 1994.
66. Elkis H. Treatment-resistant schizophrenia. *Psychiatric Clinics of North America*. 2007;30(3):511-33.
67. Cutler NR, Kurtz NM, Murphy MF, Carta A. *Optimizing the Development of Antipsychotic Drugs*: John Wiley & Sons Incorporated; 1997.
68. Naber D, Holzbach R, Perro C, Hippus H. Clinical management of clozapine patients in relation to efficacy and side-effects. *The British journal of psychiatry*. 1992.
69. Van Kammen D, Marder S. Clozapine. *Comprehensive Textbook of Psychiatry*. 1995;2:1979-87.
70. Breier A, Buchanan RW, Kirkpatrick B, Davis OR, Irish D, Summerfelt A, et al. Effects of clozapine on positive and negative symptoms in outpatients with schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*. 1994;151(1):20-6.
71. First MB, Spitzer RL, Gibbon M, Williams JB. *Structured clinical interview for DSM-IV axis I disorders*. New York: New York State Psychiatric Institute. 1995.
72. Öztürkçügil A, Aydemir Ö, Yıldız MDA, Köroğlu IV E. DSM-IV Eksen I Bozuklukları için yapılandırılmış klinik görüşmenin (SCID-I) Türkçeye uyarlanması ve güvenilirlik çalışması. *İlaç ve Tedavi Dergisi*. 1999;12:233-6.
73. Üstün TB. *Measuring health and disability: Manual for WHO disability assessment schedule WHODAS 2.0*: World Health Organization; 2010.
74. Kunt DA. [Dünya sağlık örgütü yetiyitimi değerlendirme çizelgesinin (WHODAS 2.0) Türkçe çevirisinin psikiyatrik hastalıklarda geçerlik ve güvenilirliğinin incelenmesi] Psychometric properties of world health organization disability assessment schedule 2.0 (WHODAS 2.0) disability scores in Turkish psychiatry patients. 2016.
75. Edition F. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*: Am Psychiatric Assoc; 2013.
76. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull*. 1987;13(2):261-76.

77. Kostakoğlu A, Batur S, Tiryaki A, Göğüş A. Pozitif ve negatif sendrom ölçeğinin (PANSS) Türkçe uyarlamasının geçerlilik ve güvenilirliği. *Türk Psikoloji Dergisi*. 1999;14(44):23-32.
78. Simpson G, Angus J. A rating scale for extrapyramidal side effects. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 1970;45(S212):11-9.
79. Addington D, Addington J, Maticka-Tyndale E. Assessing depression in schizophrenia: the Calgary Depression Scale. *The British journal of psychiatry*. 1993.
80. Aydemir Ö, Esen Danacı A, Deveci A, İçelli İ. Calgary Şizofrenide Depresyon Ölçeği'nin Türkçe versiyonunun duyarlılığı ve özgüllüğü. *Nöropsikiyatri Arşivi*. 2000;37(3):210-3.
81. Goodman W, Price L, Rasmussen S, Mazure C, Fleischmann R, Hill C, et al. Yale-brown obsessive compulsive scale (Y-BOCS). *Arch gen psychiatry*. 1989;46:1006-11.
82. Karamustafalıoğlu K, Üçışık A, Ulusoy M, Erkmen H. Yale-Brown obsesyon-kompulsiyon derecelendirme ölçeği'nin geçerlilik ve güvenilirlik çalışması. *Bursa Savaş Ofset*. 1993;86.
83. Steer RA, Beck AT. Beck Anxiety Inventory. 1997.
84. Ulusoy M. Turkish version of the Beck Anxiety Inventory: psychometric properties. *J Cognit Psychother Internat Quart*. 1998;12:2.
85. Rajji TK, Miranda D, Mulsant BH. Cognition, function, and disability in patients with schizophrenia: a review of longitudinal studies. *The Canadian Journal of Psychiatry*. 2014;59(1):13-7.
86. Świtaj P, Anczewska M, Chrostek A, Sabariego C, Cieza A, Bickenbach J, et al. Disability and schizophrenia: a systematic review of experienced psychosocial difficulties. *BMC psychiatry*. 2012;12(1):193.
87. Akinsulore A, Mapayi BM, Aloba OO, Oloniniyi I, Fatoye FO, Makanjuola RO. Disability assessment as an outcome measure: a comparative study of Nigerian outpatients with schizophrenia and healthy control. *Annals of general psychiatry*. 2015;14(1):40.
88. Ertuğrul A, Uluğ B. The influence of neurocognitive deficits and symptoms on disability in schizophrenia. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2002;105(3):196-201.
89. Sjonnesen K, Bulloch AG, Williams J, Lavorato D, B. Patten S. Characterization of disability in Canadians with mental disorders using an abbreviated version of a DSM-5 emerging measure: the 12-Item WHO Disability Assessment Schedule (WHODAS) 2.0. *The Canadian Journal of Psychiatry*. 2016;61(4):227-35.
90. Velthorst E, Nieman DH, Linszen D, Becker H, de Haan L, Dingemans PM, et al. Disability in people clinically at high risk of psychosis. *The British Journal of Psychiatry*. 2010;197(4):278-84.
91. Swartz MS, Perkins DO, Stroup TS, Davis SM, Capuano G, Rosenheck RA, et al. Effects of antipsychotic medications on psychosocial functioning in patients with chronic schizophrenia: findings from the NIMH CATIE study. *American Journal of Psychiatry*. 2007;164(3):428-36.
92. Woodward ND, Purdon SE, Meltzer HY, Zald DH. A meta-analysis of neuropsychological change to clozapine, olanzapine, quetiapine, and risperidone in schizophrenia. *The The International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2005;8(3):457-72.
93. Leucht S, Corves C, Arbter D, Engel RR, Li C, Davis JM. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. *The Lancet*. 2009;373(9657):31-41.

94. Alptekin K, Erkoç Ş, Göğüş AK, Kültür S, Mete L, Üçok A. Disability in schizophrenia: clinical correlates and prediction over 1-year follow-up. *Psychiatry Research*. 2005;135(2):103-11.
95. McKibbin C, Patterson TL, Jeste DV. Assessing disability in older patients with schizophrenia: results from the WHODAS-II. *The Journal of nervous and mental disease*. 2004;192(6):405-13.
96. Leucht S, Arbter D, Engel R, Kissling W, Davis J. How effective are second-generation antipsychotic drugs? A meta-analysis of placebo-controlled trials. *Molecular psychiatry*. 2009;14(4):429.
97. McEvoy JP, Lieberman JA, Stroup TS, Davis SM, Meltzer HY, Rosenheck RA, et al. Effectiveness of clozapine versus olanzapine, quetiapine, and risperidone in patients with chronic schizophrenia who did not respond to prior atypical antipsychotic treatment. *American Journal of Psychiatry*. 2006;163(4):600-10.
98. Leifker FR, Bowie CR, Harvey PD. Determinants of everyday outcomes in schizophrenia: the influences of cognitive impairment, functional capacity, and symptoms. *Schizophrenia research*. 2009;115(1):82-7.
99. Cutler JL, Siris SG. "Panic-like" symptomatology in schizophrenic and schizoaffective patients with postpsychotic depression: observations and implications. *Comprehensive psychiatry*. 1991;32(6):465-73.
100. Kahn JP, Puertollano M, Schane MD, Klein DF. Schizophrenia, panic anxiety, and alprazolam. *The American journal of psychiatry*. 1987.
101. Kahn JP, Meyers JR. Treatment of comorbid panic disorder and schizophrenia: evidence for a panic psychosis. *Psychiatric Annals*. 2000;30(1):29-33.
102. ALPAY N, KARŞIDAĞ Ç. Şizofrenide Anksiyete Bozuklukları Komorbiditesi. *Düşünen Adam: Psikiyatri ve Nörolojik Bilimler Dergisi*. 2006;19:77-82.
103. Pallanti S, Quercioli L, Hollander E. Social anxiety in outpatients with schizophrenia: a relevant cause of disability. *American Journal of Psychiatry*. 2004;161(1):53-8.
104. Ertan T. Psikiyatrik bozuklukların epidemiyolojisi. *Türkiye'de Sık Karşılaşılan Psikiyatrik Hastalıklar Sempozyumu* (Eds M Uğur, İ Balcıoğlu, N Kocabaşoğlu). 2008:25-30.
105. Güney M, Özden A. Şizofrenide Depresyon ve İntihar. *Kriz Dergisi*. (1):76-83.
106. Martin RL, Cloninger CR, Guze SB, Clayton PJ. Frequency and differential diagnosis of depressive syndromes in schizophrenia. *The Journal of clinical psychiatry*. 1985.
107. Harvey PD, Twamley EW, Pinkham AE, Depp CA, Patterson TL. Depression in schizophrenia: associations with cognition, functional capacity, everyday functioning, and self-assessment. *Schizophrenia bulletin*. 2017;43(3):575-82.
108. Fleischhaker C, Schulz E, Remschmidt H. Depressive symptoms and biogenic amines as predictors of treatment response in schizophrenic illnesses in childhood and adolescence. *Zeitschrift für Kinder-und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie*. 1998;26(4):235-43.
109. Fenton WS, McGlashan TH. The prognostic significance of obsessive-compulsive symptoms in schizophrenia. *The American journal of psychiatry*. 1986.
110. Eisen JL, Beer DA, Pato MT, Venditto TA, Rasmussen SA. Obsessive-compulsive disorder in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder. *The American journal of psychiatry*. 1997;154(2):271.
111. Berman I, Kalinowski A, Berman SM, Lengua J, Green AI. Obsessive and compulsive symptoms in chronic schizophrenia. *Comprehensive psychiatry*. 1995;36(1):6-10.

112. Stengel E. A study on some clinical aspects of the relationship between obsessional neurosis and psychotic reaction types. *Journal of Mental Science*. 1945;91(383):166-87.
113. Rosen I. The clinical significance of obsessions in schizophrenia. *The British Journal of Psychiatry*. 1957;103(433):773-85.
114. Hwang MY, Bermanzohn PC, Opler LA. Obsessive-compulsive symptoms in patients with schizophrenia. *Schizophrenia and Comorbid Conditions: Diagnosis and Treatment*. 2001:57.



EKLER

EK 1. ETİK KURUL ONAYI

Evrak Tarih ve Sayısı: 23/12/2016-E.56741



T.C.
ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Tıp Fakültesi Dekanlığı
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu



Sayı : 53043469-050.04.04
Konu : Kararlar

Sayın Doç.Dr. Vesile ALTINYAZAR
Öğretim Üyesi

Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 22.12.2016 tarihinde yapılan olağan toplantısında çalışmanızla ilgili alınan 10 nolu karar ilişikte sunulmuştur.

Bilgilerinize sunarım.

e-imzadır

Doç.Dr. Tolga ÜNÜVAR
Kurul Başkanı V.

KARAR 10

Protokol No : 2016/1018
Sorumlu Yürütücü : Doç.Dr. Vesile ALTINYAZAR
Ruh Sağlığı ve Hastalıkları AD

Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Doç.Dr. Vesile ALTINYAZAR'ın "Klozapin kullanan ve kullanmayan şizofreni hastalarında işlevselliğin ve işlevselliği etkileyen faktörlerin incelenmesi" başlıklı klinik araştırmasının 24.11.2016 tarihli kurul kararında eksiklikler saptanmıştır. 13.12.2016 tarihli gelen dilekçesi ve ekleri dosya halinde görülmüştür.

Sonuçta klinik araştırma başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup, çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına oy birliğiyle karar verilmiştir.

Yine sorumlu araştırmacıya; Form 2'nin 11.1'ün son bölümünde tasahhüt edilen çalışma bittikten sonra nihai raporun [Sonuç Raporu (web'te), BGOF (Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu-gönüllüler tarafından bizzat kendilerinin kendi adı-soyadı yazması ve imzalamasının sağlanması ile adreslerinin eksiksiz olarak formlara yazılmasına dikkat edilmelidir.) ve ORF (Olgu Rapor Formu/Anket)]lerin gönderilmesi gerektiğinin hatırlatılmasına ve sorumlu yürütücülerinin bu hususa özen göstermesi gerektiğinin bir kez daha vurgulanmasına oy birliğiyle karar verilmiştir.

Sorumlu yürütücü Doç.Dr. Vesile ALTINYAZAR, Etik Kurul üyesi olduğundan oylamaya katılmamıştır.

Adnan Menderes Üniversitesi Merkez Kampüsü Tıp Fakültesi Merkez Kampüsü Kepez
Merkezi 09010 Efeler/Aydın
Telefon No: 0256 212 31 66 / 4506 Faks No: 0256 212 31 69
E-Posta: goetik@adn.edu.tr İnternet Adresi:
http://www.akademik.adn.edu.tr/fakulte/med/

Bilgi İçin: Necla Yıldız

Unvan: Müdür

Bu belge, 5070 sayılı Elektronik İmza Kanununa göre Güvenli Elektronik İmza ile imzalanmıştır.

EK 2. TEZ ADI ONAY YAZISI

Evrak Tarih ve Sayısı: 30/12/2016-E.58132



T.C.
ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Tıp Fakültesi Dekanlığı



Sayı : 14083461-903.99
Konu : Tez Adı

DAHİLİ TIP BİLİMLERİ BÖLÜM BAŞKANLIĞINA

Fakültemiz Yönetim Kurulu'nun 29.12.2016 tarih ve (2016/48) sayılı oturumunda alınan VII nolu karar aşağıya çıkarılmıştır.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

e-imzalıdır
Prof.Dr. Serpil DEMİRAĞ
Dekan V.

KARAR VII

Fakültemiz Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Öğrencisi Dr. Ufuk KESKİN'in Tez Danışmanı ve Tez Konusunun belirlenmesi görüşüldü.

Görüşmeler sonucunda, Araştırma Görevlisi Dr. Ufuk KESKİN'in Tez Danışmanı ve Tez Konusunun belirlenmesine oybirliği ile karar verildi

Asistanın Adı ve Soyadı	Tez Danışmanı	Tez Konusu
Dr. Ufuk KESKİN	Doç.Dr. Vesile ALTINYAZAR	Klozapin Kullanan ve Kullanmayan Şizofreni Hastalarda İşlevselliğin ve İşlevselliği Etkileyen Faktörlerin İncelenmesi.

EK 3. UYGULAMA FORMU

FORM 1: KATILIMCI BİLGİ FORMU

Tarih: / /

Bu araştırmaya katılım gönüllük esasına dayanmaktadır. Sorulara verdiğiniz yanıtlar tamamen gizli tutulacak, kişi ya da kurumlarla paylaşılmayacaktır. Bu çalışmaya isteyerek katılmanız, bu alanda yapılan bilimsel çalışmaların geliştirilebilmesi için önemli bir etkiye sahiptir. Bu araştırma ile ilgili sormak istediğiniz tüm soruları uygulamayı yürüten Dr. Ufuk Keskin'e uygulama sırasında veya sonrasında 05553701712 numaralı telefondan ulaşarak sorabilirsiniz.

BÖLÜM 1

Ad Soyad:	Yaş:	Cinsiyet: 1) Kadın 2) Erkek
Medeni hali:	1) Evli 2) Bekar 3) Boşanmış/ eşi vefat etmiş/ayrı yaşıyor	
Evde kimlerle yaşıyorsunuz?	1) Yalnız 2) Eşimle 3) Çocuklarımla 4) Anne / babamla 5) Diğer	
Eğitim durumu:	1) Okur yazar değil 2) Okur yazar 3) İlköğretim 4) Lise 5) Üniversite	
Mesleğiniz:	1)Ev hanımı 2)Memur 3)İşçi 4)Serbest çalışan 5) Emekli 6) Diğer	
Sosyal güvenceniz var mı? 1) Hayır 2. Evet. Belirtiniz.		
Aylık gelir düzeyi:	1) Geliri giderinden az 2) Geliri giderine denk 3) Geliri giderinden fazla	

BÖLÜM 2

1. Sigara alışkanlığınız var mı? 1) Hayır 2) Evet paket/yıl 3) Bıraktım paket/yıl	
2. Alkol alışkanlığınız var mı? 1) Hayır 2) Evet	
3. Düzenli egzersiz yapıyor musunuz?	1) Hayır 2) Evet. Haftada gün/ saat
4. Bilinen bir kronik hastalığınız var mı?	1) Yok 2) Hipertansiyon 3) Kalp hastalığı 4) Hiperlipidemi 5) Böbrek yetmezliği 6) İnme / felç 7) Görme kaybı 8) Uzun Kaybı 9) Kanser 10) PCOS 11) Diyabet 12) Diğer.....
5. Düzenli kullandığınız ilaç / ilaçlar var mı?	1) Hayır 2) Evet. Belirtiniz
6. Daha önce hiç ameliyat oldunuz mu?	1) Hayır 2) Evet. Belirtiniz
7. Ailenizde psikiyatrik hastalığı olan bireyler var mı?	1) Hayır 2) Evet a) Anne, baba b) Çocuklar c) Kardeş d) Torun e) Dede, büyükanne f) Hala, amca, teyze, dayı g) Diğer

KATILIMINIZ İÇİN TEŞEKKÜRLER

Araştırmanın Adı: 'KLOZAPİN KULLANAN VE KULLANMAYAN ŞİZOFRENİ HASTALARINDA İŞLEVSELLİĞİN VE İŞLEVSELLİĞİ ETKİLEYEN FAKTÖRLERİN İNCELENMESİ'

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU (FORM 3)

LÜTFEN DİKKATLİCE OKUYUNUZ !!!

Bu çalışmaya katılmak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışmada yer almayı kabul etmeden önce çalışmanın ne amaçla yapılmak istendiğini anlamanız ve kararınızı bu bilgilendirme sonrası özgürce vermeniz gerekmektedir. Size özel hazırlanmış bu bilgilendirmeyi lütfen dikkatlice okuyunuz, sorularınıza açık yanıtlar isteyiniz.

ÇALIŞMANIN AMACI NEDİR?

Bu çalışmanın amacı Aydın ili, ADÜ Hastanesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları kliniğine başvuran şizofreni ve psikotik bozukluğu olan hastalarda klozapin kullananlar ile klozapin kullanmayanlar işlevsellik ve işlevselliği etkileyen faktörler açısından karşılaştırmaktır.

KATILMA KOŞULLARI NEDİR?

Bu çalışmaya dahil edilebilmeniz için Aydın ADÜ Hastanesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları kliniğine başvurmak ve DSM 4 tanı ölçütlerine göre şizofreni veya bir psikotik bozukluk tanısı almak gereklidir.

NASIL BİR UYGULAMA YAPILACAKTIR?

Araştırmada hastalara sosyodemografik bilgilerini sorgulayan bir anket formu, World Health Organization Disability Assessment Schedule 2 (WHODAS-2) ve Pozitif ve Negatif Semptom skalası (PANSS), Simpson-Angus Nöroleptiklere Bağlı Hareket Bozukluklarını Değerlendirme Ölçeği (SAS), Calgary Şizofrenide Depresyon Ölçeği, Yale-Brown Obsesyon Kompulsiyon Ölçeği ve Beck Anksiyete Ölçeği araştırmacı tarafından uygulanacaktır.

SORUMLULUKLARIM NEDİR?

Araştırma ile ilgili olarak size sorulan sorulara doğru cevaplar vermek, uygulanan araştırma şemasına özen göstermek araştırmacının önerilerine uymak sizin sorumluluklarınızdır. Bu koşullara uymadığınız durumlarda araştırmacı sizi uygulama dışı bırakabilme yetkisine sahiptir.

KATILIMCI SAYISI NEDİR?

Araştırmada ADÜ Hastanesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Kliniğine başvuran tüm şizofreni ve psikotik bozukluğu olan hastalar alınacaktır.

ÇALIŞMANIN SÜRESİ NE KADAR?

Tarih/ Versiyon: BELGE TARİHİ YAZINIZ

Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar İçin Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu	Belge Kodu Form 3	Rev. Tarihi / No.su: 28.05.2015/ADÜTF GOEK06	Sayfa 1/4
---	----------------------	--	--------------

Araştırmanın Adı: 'KLOZAPİN KULLANAN VE KULLANMAYAN ŞİZOFRENİ HASTALARINDA İŞLEVSELLİĞİN VE İŞLEVSELLİĞİ ETKİLEYEN FAKTÖRLERİN İNCELENMESİ'

Bu araştırma için öngörülen süre 1 yıldır.

GÖNÜLLÜNÜN BU ARAŞTIRMADAKİ TOPLAM KATILIM SÜRESİ NE KADAR?

Bu araştırmada yer almanız için öngörülen zamanınız 70-90 dk'dır.

ÇALIŞMAYA KATILMA İLE BEKLENEN OLASI YARAR NEDİR?

Bu araştırmada sizin için beklenen yararlar şizofreni hastaların kısıtlılıklarını ve yetiyitimi düzeyinin belirlenerek, kullandığı ilaçlara göre nasıl etkilendiğinin tespittir.

ÇALIŞMAYA KATILMA İLE BEKLENEN OLASI RİSKLER NEDİR?

Çalışmanın herhangi bir riski yoktur.

HANGİ KOŞULLARDA ARAŞTIRMA DIŞI BIRAKILABİLİRİM?

Soruları cevaplamadığınız durumlarda ve çalışmaya alınmama kriterlerini karşılırsanız, araştırma dışı bırakılabilirsiniz.

ARAŞTIRMA SÜRESİNCE ÇIKABİLECEK SORUNLAR İÇİN KİMİ ARAMALIYIM?

Uygulama süresi boyunca, Sorumlu Araştırmacıyı önceden bilgilendirmek için, araştırma hakkında ek bilgiler almak için ya da çalışma ile ilgili herhangi bir sorun için 05553701712 no.lu telefondan Dr. Ufuk Keskin'e başvurabilirsiniz.

ÇALIŞMA KAPSAMINDAKİ GİDERLER KARŞILANACAK MIDIR?

Yapılacak her tür tetkik, fizik muayene ve diğer araştırma masrafları size veya güvencesi altında bulunduğunuz resmi ya da özel hiçbir kurum veya kuruluşa ödetilmeyecektir.

ÇALIŞMAYI DESTEKLEYEN KURUM VAR MIDIR ?

Çalışmayı bilimsel olarak destekleyen kurum Adnan Menderes Üniversitesi'dir.

ÇALIŞMAYA KATILMAM NEDENİYLE HERHANGİ BİR ÖDEME YAPILACAK MIDIR?

Bu araştırmada yer almanız nedeniyle size hiçbir ödeme yapılmayacaktır.

ARAŞTIRMAYA KATILMAYI KABUL ETMEMEM VEYA ARAŞTIRMADAN AYRILMAM DURUMUNDA NE YAPMAM GEREKİR?

Bu araştırmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada araştırmadan ayrılabilirsiniz. Araştırmacı, uygulanan tedavi şemasının gereklerini yerine getirmemeniz, çalışma programını aksatmanız veya tedavinin etkinliğini artırmak vb. nedenlerle isteğiniz dışında ancak bilginiz dahilinde sizi araştırmadan çıkarabilir.

Tarih/ Versiyon: BELGE TARİHİ YAZINIZ

Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar İçin Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu	Belge Kodu Form 3	Rev. Tarihi / No.su: 28.05.2015/ADÜTF GOEK06	Sayfa 2/4
---	----------------------	--	--------------

Araştırmanın Adı: 'KLOZAPİN KULLANAN VE KULLANMAYAN ŞİZOFRENİ HASTALARINDA İŞLEVSELLİĞİN VE İŞLEVSELLİĞİ ETKİLEYEN FAKTÖRLERİN İNCELENMESİ'

Araştırmanın sonuçları bilimsel amaçla kullanılacaktır; çalışmadan çekilmeniz ya da araştırmacı tarafından çıkarılmanız durumunda, sizle ilgili tıbbi veriler bilimsel amaçla kullanılmayacaktır.

KATILMAMA İLİŞKİN BİLGİLER KONUSUNDA GİZLİLİK SAĞLANABİLECEK MİDİR?

Size ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve araştırma yayınlansa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir, ancak araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar gerektiğinde tıbbi bilgilerinize ulaşabilir. Siz de istediğinizde kendinize ait tıbbi bilgilere ulaşabilirsiniz.

Çalışmaya Katılma Onayı:

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri gösteren 3 sayfalık metni okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırmacıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanıdı. Bu koşullar altında, bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyor ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın büyük bir gönüllülük içerisinde kabul ediyorum. Bu formu imzalamakla yerel yasaların bana sağladığı hakları kaybetmeyeceğimi biliyorum.

Bu formun imzalı ve tarihli bir kopyası bana verildi.

GÖNÜLLÜNÜN		İMZASI
ADI & SOYADI		
ADRESİ		
TEL. & FAKS		
TARİH		

Tarih/ Versiyon: BELGE TARİHİ YAZINIZ

Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar İçin Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu

Belge Kodu

Form 3

Rev. Tarihi / No.su:

28.05.2015/ADÜTF
GOEK06

Sayfa

3/4

Araştırmanın Adı: 'KLOZAPİN KULLANAN VE KULLANMAYAN ŞİZOFRENİ HASTALARINDA İŞLEVSELLİĞİN VE İŞLEVSELLİĞİ ETKİLEYEN FAKTÖRLERİN İNCELENMESİ'

VELAYET VEYA VESAYET ALTINDA BULUNANLAR İÇİN VELİ VEYA VASİNİN		İMZASI
ADI & SOYADI		
ADRESİ		
TEL. & FAKS		
TARİH		

ARAŞTIRMA EKİBİNDE YER ALAN VE YETKİN BİR ARAŞTIRMACININ		İMZASI
ADI & SOYADI		
TARİH		

GEREKTİĞİ DURUMLARDA TANIK		İMZASI
ADI & SOYADI		
GÖREVİ		
TARİH		

Tarih/ Versiyon: BELGE TARİHİ YAZINIZ

Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar İçin Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu	Belge Kodu Form 3	Rev. Tarihi / No.su: 28.05.2015/ADÜTF GOEK06	Sayfa 4/4
---	----------------------	--	--------------

(PANSS) POZİTİF VE NEGATİF SİNDROM ÖLÇEĞİ

1-1-10

1-1-10

1-1-10

1-1-10

1-1-10

1-1-10

1-1-10

Hasta adı: Tarihi: Vizit: Değerlendiren:

POZİTİF BELİRTİLER ÖLÇÜĞÜ	1	2	3	4	5	6	7
P1. SANRILAR							
P2. DÜŞÜNCE DAĞINIKLIĞI							
P3. VARSANILAR							
P4. TAŞKINLIK							
P5. BÜYÜKLÜK DUYGULARI							
P6. ŞÜPHECİLİK/KÖTÜLÜK GÖRME							
P7. DÜŞMANCA TUTUM							
NEGATİF BELİRTİLER ÖLÇÜĞÜ	1	2	3	4	5	6	7
N1. DUYGULANIMDA KÜNTLEŞME							
N2. DUYGUSAL İÇEÇEKİLME							
N3. İLİŞKİ KURMAĞA GÜÇLÜK							
N4. PASİF/KAYITSIZ BİÇİMDE KENDİNİ TOPLUMDAN ÇEKME							
N5. SOYUT DÜŞÜNME GÜÇLÜĞÜ							
N6. KONUŞMANIN KENDİLİĞİNDEN VE AKICI OLMASININ KAYBI							
N7. STEREOTİPİK DÜŞÜNME							

GENEL PSIKOPATOLOJİ ÖLÇÜĞÜ	1	2	3	4	5	6	7
G1. BEDENSEL KAYGI							
G2. ANKSİYETE							
G3. SUÇLULUK DUYGULARI							
G4. GERÇİNLİK							
G5. MANYERİZM VE VÜCUT DURUŞU							
G6. DEPRESYON							
G7. MOTOR YAVAŞLAMA							
G8. İŞBİRLİĞİ KURAMAMA							
G9. OLAĞANDIŞI DÜŞÜNCE İÇERİĞİ							
G10. YÖNELİM BOZUKLUĞU							
G11. DİKKAT AZALMASI							
G12. YARGILAMA VE İÇGÖRÜ EKSİKLİĞİ							
G13. İRADE BOZUKLUĞU							
G14. DÜRTÜ KONTROLSÜZLÜĞÜ							
G15. ZİHİNSEL AŞIRI UĞRAŞI							
G16. AKTİF BİÇİMDE SOSYAL KAÇINMA							

PUANLAMA: Pozitif belirtiler: ☐

Negatif belirtiler: ☐

Genel Psikopatoloji: ☐

Toplam: ☐

CALGARY ŞİZOFRENİDE DEPRESYON ÖLÇEĞİ

Hasta adı:

Tarih:

Vizit:

Değerlendirme:

1) Depresyon: Son iki hafta boyunca ruh halinizi nasıl tanımlarsınız? Yeterince neşelenebiliyor muydunuz, yoksa son zamanlarda aşırı çökkün ya da üzüntülü müydünüz? Son iki hafta içinde, her gün ne kadar sıklıkla kendinizi [KENDİ KELİMELERİ] hissediyorsunuz? Gün boyu?

- ☐ 0. Yok
☐ 1. Hafif: Sorumluluğunda biraz üzüntü ya da güvensizlik ifade eder
☐ 2. Orta: Son iki hafta boyunca zamanın neredeyse yarısında süren belirgin çökkün duygudurum; her gün var
☐ 3. Şiddetli: Her gün zamanın yarısından fazlasında süren, olağan motor ve toplumsal işlevselliği etkileyen belirgin çökkün duygudurum

2) Umutsuzluk: Geleceğinizi nasıl görüyorsunuz? Sizin için herhangi bir gelecek var mı? Yoksa yaşam oldukça umutsuz mu görünüyor? Kendinizi koyuverdiniz mi yoksa hala çaba göstermek için neden var mı?

- ☐ 0. Yok
☐ 1. Hafif: Son iki hafta boyunca bazı zamanlar umutsuzluğa kapılmış ama hala gelecek için belli düzeyde umut taşıyor
☐ 2. Orta: Son iki hafta boyunca ısrarlı, orta düzeyde umutsuzluk duygusu. İşlerin daha iyiye gidebileceği konusunda ikna edilebiliyor
☐ 3. Şiddetli: İsrarlı ve sıkıntı veren umutsuzluk duygusu

3) Değersizlik duygusu: Başka insanlarla karşılaştığınızda, kendinizi nasıl görüyorsunuz? Kendinizi başka insanlardan daha mı iyi, daha mı kötü, yoksa yaklaşık aynı düzeyde mi görüyorsunuz? Kendinizi başkalarından aşağıda ya da hatta değersiz mi hissediyorsunuz?

- ☐ 0. Yok
☐ 1. Hafif: Kısmen aşağılık duygusu var; değersizlik duygusu düzeyine ulaşmıyor
☐ 2. Orta: Kişi kendini değersiz hissediyor; ama zamanın yarısından azında
☐ 3. Şiddetli: Kişi zamanın yarısından fazlasında kendini değersiz hissediyor. Öyle olmadığı konusunda ikna edilebiliyor

4) Suçlulukla ilgili Atınma Düşünceleri: Bir konuda itham edildiğiniz ya da hatta haksız yere suçlandığınız duygusuna kapıldınız mı? Hangi konuda? (Doğrulanabilir itham ya da suçlamaları dahil etmeyin. Suçluluk sanılarını dışlayın)

- ☐ 0. Yok
☐ 1. Hafif: Kişi zamanın yarısından azında kendini itham altında hissediyor ama suçlu hissetmez
☐ 2. Orta: İtham altında olduğuna dair ısrarlı duygular ve/veya ara sıra suçlu olduğuna dair duygular
☐ 3. Şiddetli: Suçlu olduğuna dair ısrarlı duygular. İkna edilmeye çalışılınca, öyle olmadığını kabul eder

5) Patolojik Suçluluk: Geçmişte yapmış olabileceğiniz önemsiz şeylerden dolayı kendinizi kabahatli bulma eğiliminde misiniz? Bu konuyla bu derecede uğraşmayı hakkettiğinizi düşünüyor musunuz?

- ☐ 0. Yok
☐ 1. Hafif: Kişi bazen bazı küçük kabahatler konusunda olması gerekenden fazla suçluluk duyar, ama bu, zamanın yarısından azını alır
☐ 2. Orta: Kişi çoğu zaman (zamanın yarısından fazlasında) önemini abarttığı geçmiş eylemleri konusunda suçluluk duyar
☐ 3. Şiddetli: Kişi çoğu zaman kötü giden her şey için, hatta kendi hatası olmasa bile kendini kabahatli hissediyor

6) Sabah Depresyonu: Son iki hafta boyunca, kendinizi çökkün hissederken, bu çökkünlüğün günün belli bir zamanında daha kötüleştiğini fark ettiniz mi?

- ☐ 0. Yok: Depresyon yok
☐ 1. Hafif: Depresyon var ama gün içi değişkenlik yok
☐ 2. Orta: Depresyonun sabahları kötüleştiği kendiliğinden belirtilir
☐ 3. Şiddetli: Sabahları belirgin biçimde daha kötü olan ve işlevselliğin bozulduğu depresyon akşamları düzelir

7) Erken Uyanma: Sabahları normalden daha mı erken uyanıyorsunuz? Bu, haftada kaç kez oluyor?

- ☐ 0. Yok: Erken uyanma yok
☐ 1. Hafif: Ara sıra (en çok haftada iki kez) olağan ya da gerekli uyanma zamanından en az 1 saat önce uyanıyor
☐ 2. Orta: Çoğunlukla (en çok haftada beş kez) olağan ya da gerekli uyanma zamanından en az 1 saat önce uyanıyor
☐ 3. Şiddetli: Her gün uyanma zamanından en az 1 saat önce uyanıyor

8) Özyıym: Hayatın yaşamaya değer olmadığını hissediyor musunuz? Yaşamınıza son vermek hiç içinizden geçti mi? Kendinize ne yapabileceğinizi düşündünüz? Gerçekten denediniz mi?

- ☐ 0. Yok
☐ 1. Hafif: Sıklıkla keşke ölmüş olsaydım biçiminde düşünceler ya da ara sıra özyıym düşünceleri
☐ 2. Orta: Üzerinde uğraşmış özyıym tasarıları ama girişimde bulunmamıştır
☐ 3. Şiddetli: Açıkça ölümle sonuçlanmak üzere hazırlanmış özyıym girişimi (örn.: şans eseri fark edilme ya da etkisiz yöntem)

9) Gözlenen Depresyon: Tüm görüşme boyunca görüşmecinin gözlemlerine dayanır. Görüşmede uygun anlarda sorulan "Kendinizi ağlamaklı hissediyor musunuz?" sorusu bu gözlem için gerekli bilgiyi sağlayabilir.

- ☐ 0. Yok
☐ 1. Hafif: Görüşmenin belirgin olarak yansız konuşmalarını içeren bölümlerinde bile kişi üzgün ya da kederli görünmektedir
☐ 2. Orta: Kişi görüşme boyunca sıkın, tekdüze bir ses tonuyla üzgün ve kederli görünmektedir ve bazen ağlar ya da ağlamaklı olur
☐ 3. Şiddetli: Kişi sıkıntı veren konularda boğulacak gibi olur, sıklıkla derin iç çeker ve açıkça ağlar, ya da kişi ısrarlı olarak ısraptan donakalmış durumdadır ancak görüşmeci depresyonun varolduğundan emindir.

Toplam Puan: ☐ ☐ ☐

AstraZeneca

Beck Anksiyete Ölçeği

Adınız - Soyadınız : _____

Test Tarihi : _____

Aşağıda insanların kaygılı ya da endişeli oldukları zamanlarda yaşadıkları bazı belirtiler verilmiştir. Lütfen her maddeyi dikkatle okuyunuz. Daha sonra her maddedeki **bugün dahil son bir haftadır** sizi ne kadar rahatsız ettiğini yandaki uygun yere (X) işareti koyarak belirleyiniz.

	Hiç	Hafif düzeyde Beni pek etkilemedi	Orta düzeyde Hoş değildi ama katlandım	Ciddi düzeyde Dayanmakta çok zorlandım
1. BEDENİNİZİN HERHANGİ BİR YERİNDE UYUŞMA VEYA KARINCALANMA	☐	☐	☐	☐
2. SICAK/ATEŞ BASMALARI	☐	☐	☐	☐
3. BACAKLARDA HALSİZLİK, TİTREME	☐	☐	☐	☐
4. GEVŞEYEMEME	☐	☐	☐	☐
5. ÇOK KÖTÜ ŞEYLER OLACAK KORKUSU	☐	☐	☐	☐
6. BAŞ DÖNMESİ VEYA SERSEMLİK	☐	☐	☐	☐
7. KALP ÇARPINTISI	☐	☐	☐	☐
8. DENGENİZİ KAYBEDECEĞİNİZ DUYGUSU	☐	☐	☐	☐
9. DEHŞETE KAPILMA	☐	☐	☐	☐
10. SİNİRLİLİK	☐	☐	☐	☐
11. BOĞULUYORMUŞ GİBİ OLMA HİSSİ	☐	☐	☐	☐
12. ELLERDE TİTREME	☐	☐	☐	☐
13. TİTREKLİK	☐	☐	☐	☐
14. KONTROLÜ KAYBETME DUYGUSU	☐	☐	☐	☐
15. NEFES ALMADA GÜÇLÜK	☐	☐	☐	☐
16. ÖLÜM KORKUSU	☐	☐	☐	☐
17. KORKUYA KAPILMA	☐	☐	☐	☐
18. MİDEDE HAZIMSIZLIK VEYA RAHATSIZLIK HİSSİ	☐	☐	☐	☐
19. BAYGINLIK	☐	☐	☐	☐
20. YÜZÜN KIZARMASI	☐	☐	☐	☐
21. TERLEME (SICAKLIĞA BAĞLI DEĞİL)	☐	☐	☐	☐
TOPLAM İŞARET SAYISI	☐	☐	☐	☐

H-F-0215

SIMPSON-ANGUS NÖROLEPTİKLERE BAĞLI HAREKET BOZUKLUKLARINI DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ (SAS)

A. Yürüyüş

0. Normal

1. Hasta yürürken kollarının sallanması azalmıştır.
2. Hastanın kollarının sallanmasındaki azalmanın yanısıra, kollarında açıkça görülen rijidite mevcuttur.
3. Hasta, kollarını rijit olarak karın hizasında tutarak katı bir şekilde yürümektedir.
4. Hasta öne veya arkaya eğimli olarak kambur bir şekilde ayaklarını sürüyerek yürümektedir.

B. Kolların Durumu

0. Normal, kollar kuvvetli bir sesle yanlara düşer ve hafif sekme olur.

1. Kolların yanlara düşmesi hafifçe yavaşlamıştır, yanlara hafifçe duyulan bir sesle değer, hafif sekme olur.
2. Kolların yana düşmesi yavaşlamıştır, geri sekme yoktur.
3. Düşme sessiz olur, belirgin derecede yavaşlık vardır.
4. Kollar bir dirence karşı adeta tutkallanmış gibi yanlara düşer.

C. Omuz Sallama

0. Normal.

1. Hafif rijidite ve direnç vardır.
2. Orta derecede rijidite ve direnç vardır.
3. Belirgin rijiditeyle birlikte pasif hareket güçlüğü vardır.
4. Aşırı rijidite ve sertlikle beraber omuz adeta donmuş gibidir.

D. Dirsek Rijiditesi

0. Normal.

1. Hafif rijidite ve direnç vardır.
2. Orta derecede rijidite ve direnç vardır.
3. Belirgin rijiditeyle birlikte pasif hareket güçlüğü vardır.
4. Aşırı rijidite ve sertlikle birlikte eklem adeta donmuş gibidir.

E. Bilek Rijiditesi

- 0. Normal.
- 1. Hafif rijidite ve direnç vardır.
- 2. Orta derecede rijidite ve direnç vardır.
- 3. Belirgin rijiditeyle birlikte pasif hareket güçlüğü vardır.
- 4. Aşırı rijidite ve sertlikle birlikte eklem adeta donmuş gibidir.

F. Bacağın Sarkaç Hareketleri

- 0. Bacaklar serbestçe sarkaç hareketini yapmaktadır.
- 1. Bacakların sarkaç hareketi hafif derecede azalmıştır.
- 2. Sarkaç hareketine orta derecede direnç vardır.
- 3. Sarkaç hareketine karşı belirgin direnç vardır.
- 4. Sarkaç hareketi tamamen kaybolmuştur.

G. Başın Durumu

- 0. Baş serbestçe düşer ve sesli olarak muayene masasına çarpar.
- 1. Düşmede hafif bir yavaşlama vardır; bu başın muayene masasına düşerken çıkardığı sesin hafifliğinden anlaşılır.
- 2. Düşme orta derecede yavaşlamıştır; bu durum gözle görülebilir.
- 3. Baş yavaş olarak düşer.
- 4. Baş muayene masasına ulaşamaz.

H. Glabella Refleksi

- 0. 0-5 Kırpma
- 1. 6-10 Kırpma
- 2. 11-15 Kırpma
- 3. 16-20 Kırpma
- 4. 21 ve daha fazla kırpma

J. Tremor

0. Normal.

1. Parmaklarda açıkça gözlenebilir ve / veya hissedilebilir tremor.

2. Elde tremor veya kolların spasmodik duruşu.

3. Bir veya daha çok ekstremitede dirençli tremor.

4. Bütün bedende tremor.

I. Salya

0. Normal.

1. Hastanın ağız açık, dili yukarıdayken ağzında göllenen aşırı salya vardır.

2. Aşırı salya vardır ve ara sıra konuşmayı engellemektedir.

3. Aşırı salya vardır ve bunun sonucunda konuşma zorlukla olmaktadır.

4. Açıkça salya akmaktadır.

Yale-Brown Obsesyon Kompulsiyon Ölçeği (Y-BOCS)**Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale**

Hastanın adı : _____

Hekim : _____

Tarih : _____

Protokol : _____

Y - BOCS BELİRTİ KONTROL LİSTESİ

Var olan tüm semptomları işaretleyiniz. Birincil semptomları "P" ile işaretleyiniz. (Değerlendirme yapanın, hastanın bahsettiği davranışların, basit fobi veya hipokondriyazise ait değil, obsesif kompulsif bozukluğa ait olduğundan emin olması gereklidir. "*" ile işaretlenen semptomlar obsesif kompulsif bozukluğa ait olabilir veya olmayabilir.)

Şimdi	Geçmişte	SALDIRGANLIK OBSESYONLARI	Şimdi	Geçmişte	DİĞER OBSESYONLAR
_____	_____	Kendine zarar vereceğinden korkma	_____	_____	Bilme veya hatırlama ihtiyacı
_____	_____	Başkalarına zarar vereceğinden korkma	_____	_____	Belirli şeyleri söyleme korkusu
_____	_____	Şiddet içeren veya korkutucu imgeler	_____	_____	Doğru şeyi söyleme korkusu
_____	_____	Müştehen veya hakaret edici sözler söyleme korkusu	_____	_____	Bir şeyler kaybetme korkusu
_____	_____	Utulacak birşey yapmaktan korkma*	_____	_____	İsteymeyen (dehşet içermeyen) görüntüler
_____	_____	İsteymeyen dürtüleri yapmaktan korkma	_____	_____	Anlaşılmaz sesler, kelimeler veya müzik duyma
_____	_____	(örn. arkadaşıyla yaralanma)	_____	_____	Belirli seslerden veya görüntülerden rahatsız olma*
_____	_____	Çalacağından korkma	_____	_____	Uğurlu veya uğursuz sayılar
_____	_____	Dikkatsizlik nedeniyle başkalarına zarar verme korkusu (örn. çarpma/kaçma motorlu araç kazası)	_____	_____	Özel anlamı olan renkler
_____	_____		_____	_____	Batıl fikirler
_____	_____		_____	_____	Diğer _____
_____	_____	KİRLİLİK OBSESYONLARI	_____	_____	SOMATİK OBSESYONLAR
_____	_____	Vücut atık veya salgılarından (örn. idrar, dışkı, tükürük) kaygılanmak veya öğrenmek	_____	_____	Hastalık ile ilgili*
_____	_____	Kir veya mikroplardan kaygılanmak	_____	_____	Vücudun bir parçası veya görünümü ile aşırı ilgili (örn. dismorfofobi)*
_____	_____	Çevre kirliliğinden aşırı kaygı duymak	_____	_____	Diğer _____
_____	_____	(örn. asbestoz, radyasyon, toksik atıklar)	_____	_____	TEMİZLEME/YIKAMA KOMPULSİYONLARI
_____	_____	Evde kullanılan maddelerden aşırı kaygılanmak	_____	_____	Aşırı veya törensel el yıkama
_____	_____	(örn. temizlik maddeleri, çözücüler)	_____	_____	Aşırı veya törensel duş, banyo, diş fırçalama veya giyme ileri derecede dikkat
_____	_____	Hayvanlardan aşırı derecede korkmak (örn. böcekler)	_____	_____	Ev eşyalarının veya diğer cansız nesnelerin aşırı temizliği ile ilgili*
_____	_____	Yapışkan maddeler veya atıklardan rahatsız olmak	_____	_____	Kirletici maddeler ile temas önleyen veya yok eden diğer önlemler
_____	_____	Kontaminasyon nedeni ile hastalanma kaygısı	_____	_____	Diğer _____
_____	_____	Başkalarına hastalık ekeni bulaşma kaygısı (saldırıcı)	_____	_____	TEKRARLAYICI TÖRENSEL DAVRANISLAR
_____	_____	Sadece kontaminasyon halinde ne hissedeceğinden kaygılanmak, sonuçlarını düşünmek	_____	_____	Tekrar okuma veya yazma
_____	_____	Diğer _____	_____	_____	Rutin hareketleri tekrarlama gereksinimi (örn. kapıdan girme/çıkma, sandalyeye oturma/kalkma)
_____	_____	CİNSEL OBSESYONLAR	_____	_____	Diğer _____
_____	_____	Yasaklanmış veya sapıklik derecesinden cinsel düşünce, görüntü veya dürtüler	_____	_____	SAYMA KOMPULSİYONLARI
_____	_____	Çocuklar veya inesti ilişkisi ile ilgili	_____	_____	
_____	_____	Homoseksüel ilişki ile ilgili*	_____	_____	
_____	_____	Başkalarına karşı cinsel davranış (saldırıcı)*	_____	_____	
_____	_____	Diğer _____	_____	_____	
_____	_____	BİRİKTİRME/SAKLAMA OBSESYONLARI	_____	_____	SIRALAMA/DÜZENLEME KOMPULSİYONLARI
_____	_____	(Hobiler ve maddi ve manevi değeri olan eşyalar ile karıştırılmamalıdır)	_____	_____	
_____	_____	DİĞER OBSESYONLAR	_____	_____	BİRİKTİRME/TOPLAMA KOMPULSİYONLARI
_____	_____	Kutsal şeylere karşı hürmetsizlik veya günah ile ilgili doğru/yanlış kavramları ile aşırı ilgi	_____	_____	(Hobilerden, maddi ve manevi değeri olan şeylerin toplanması ile karıştırılmamalıdır (örn. eski mektupları dikkatle okumak, eski gazeteleri düzenlemek, ufak tefek şeyleri sınıflandırmak, işe yaramaz şeyleri biriktirmek))
_____	_____	EŞYALARIN SİMETRİKLİĞİ VE DÜZENİ İLE İLGİLİ OBSESYONLAR	_____	_____	DİĞER KOMPULSİYONLAR
_____	_____	Doğüstü düşünce ile birlikte (örn. eşyaların yerinde olmaması halinde annesinin başına kaza geleceği)	_____	_____	Zihinsel törenler (kontrol ve sayma dışında)
_____	_____	Doğüstü düşünceler olmadan	_____	_____	Aşırı liste hazırlama
_____	_____		_____	_____	Söyleme, sorma veya itiraf etme gereksinimi
_____	_____		_____	_____	Dokunma, vurma veya ovalama gereksinimi*
_____	_____		_____	_____	Göz kırpması veya gözlerini dikme törensel davranışları*
_____	_____		_____	_____	Kendine, başkalarına zarar gelmemesi için veya kötü olaylara karşı önlem alma (kontrol etme değil)
_____	_____		_____	_____	Tören haline gelmiş yemek yeme alışkanlıkları*
_____	_____		_____	_____	Diğer _____

YALE-BROWN OBSESYON KOMPULSİYON ÖLÇEĞİ (Y-BOCS)

TOPLAM PUAN (Madde 1-10 toplamı)

1. OBSESİF DÜŞÜNCELERLE GEÇEN ZAMAN	Yok 0	Hafif 1	Orta 2	Ciddi 3	İleri 4
1b. OBSESYONSUZ GEÇEN DÖNEM (Toplam ve alttoplamlara eklemeyiniz)	Semptom yok 0	Uzun 1	Ortalama uzun 2	Kısa 3	Çok kısa 4
2. OBSESİF DÜŞÜNCELERİN YAŞAMI ETKİLEMESİ	0	1	2	3	4
3. OBSESİF DÜŞÜNCELERLE BİRLİKTE OLAN RAHATSIZLIK HİSSİ	0	1	2	3	4
4. OBSESİF DÜŞÜNCELERE DİRENÇ GÖSTERME	Sürekli direnme 0	1	2	3	Tam teslimiyet 4
5. OBSESİF DÜŞÜNCELER ÜZERİNDEKİ KONTROLÜN DERECEŚİ	Tam kontrol 0	Yeterli kontrol 1	Orta kontrol 2	Az kontrol 3	Kontrol yok 4
OBSESYONLARIN ALTOPLAMI (Madde 1-5 toplamı)					

6. KOMPULSİF DAVRANIŞLAR İÇİN HARCANAN ZAMAN	Yok 0	Hafif 1	Orta 2	Ciddi 3	İleri 4
6b. KOMPULSİYONSUZ GEÇEN ZAMAN (Toplam ve alttoplamlara eklemeyiniz)	Semptom yok 0	Uzun 1	Ortalama uzun 2	Kısa 3	Çok kısa 4
7. KOMPULSİF DAVRANIŞLARIN YAŞAMI ETKİLEMESİ	0	1	2	3	4
8. KOMPULSİF DAVRANIŞLARLA BİRLİKTE OLAN RAHATSIZLIK HİSSİ	0	1	2	3	4
9. KOMPULSİF HAREKETLERE DİRENÇ GÖSTERME	Sürekli direnme 0	1	2	3	Tam teslimiyet 4
10. KOMPULSİF DAVRANIŞLAR ÜZERİNDEKİ KONTROLÜN DERECEŚİ	Tam kontrol 0	Yeterli kontrol 1	Orta kontrol 2	Az kontrol 3	Kontrol yok 4
KOMPULSİYONLARIN ALTOPLAMI (Madde 1-5 toplamı)					

11. OBSESYON VE KOMPULSİYONLARI HAKKINDA HASTANIN İÇGÖRÜSÜ	Mükemmel 0	1	2	3	Yok 4
12. KAÇINMA	Yok 0	Hafif 1	Orta 2	Ciddi 3	İleri 4
13. KARARSIZLIĞIN DERECEŚİ	0	1	2	3	4
14. AŞIRI SORUMLULUK DUYMA	0	1	2	3	4
15. YAVAŞLAMA	0	1	2	3	4
16. PATOLOJİK KUŞKU	0	1	2	3	4
17. GENEL ŞİDDET	0	1	2	3	4
18. GENEL DÜZELME	0	1	2	3	4
19. GÜVENİLİRLİK	MÜKEMMEL = 0	İYİ = 1	ORTA = 2	ZAYIF = 3	

HEDEF BELİRTİ LİSTESİ

OBSESYONLAR:

- 1.
- 2.
- 3.

KOMPULSİYONLAR:

- 1.
- 2.
- 3.

KAÇINMA:

- 1.
- 2.
- 3.



36 Maddelik Görüşmeci Formu

Bölüm 1 Ön sayfa

Görüşmeye başlamadan önce F1-F5 maddelerini doldurunuz.				
F1	Hastanın kimlik numarası			
F2	Görüşmecinin kimlik numarası			
F3	Değerlendirme zaman noktası (1, 2, vb.)			
F4	Görüşme tarihi	_____	_____	_____
		Gün	Ay	Yıl
F5	Görüşmenin yapıldığı dönemde yaşama durumu (sadece 1 seçeneği işaretleyiniz)	Bağımsız olarak toplum içinde yaşamakta	1	
		Yardımla yaşamakta	2	
		Hastanede kalmakta	3	

Bölüm 2 Demografik ve Özgeçmiş Bilgileri

A1	Gözlemlenen cinsiyeti kaydediniz	Kadın	1
		Erkek	2
A2	Kaç yaşındasınız?	- yıl	
A3	Öğrenim hayatında, okulda ya da üniversitede, toplam kaç yıl geçirdiniz?	- yıl	
A4	Mevcut evlilik durumunuz nedir? (En iyi tek seçeneği seçiniz)	Hiç evlenmemiş	1
		Şu anda evli	2
		Ayrı	3
		Boşanmış	4
		Dul	5
		Aynı evde yaşıyor	6
A5	Aşağıdakilerden hangisi şu anda ki iş durumunuzu en iyi tanımlamaktadır? (En iyi tek seçeneği seçiniz)	Ücretli çalışma	1
		Kendi işinin sahibi, işletme sahibi ya da çiftçi	2
		Ücret karşılığı olmayan çalışma, gönüllü ya da hayır işleri gibi	3
		Öğrenci	4
		Ev işleri/ Ev hanımı	5
		Emekli	6
		İşsiz (sağlık nedenleriyle)	7
		İşsiz (diğer nedenlerle)	8
		Diğer (Belirtiniz) _____	9

Bölüm 4 Alan Değerlendirmeleri
Alan 1 Biliş

Şimdi size anlama ve iletişim kurma ile ilgili bazı sorular soracağım.

Katılımcıya Kart 1 ve 2'yi gösteriniz.

Son 30 gün içinde aşağıdakileri yapmak sizin için ne kadar zordu?		Hiç	Biraz	Oldukça	Çok	Aşırı/ Yapamadım
D1.1	<u>Dikkatinizi yaptığınız şey üzerinde 10 dakika boyunca toplamak?</u>	0	1	2	3	4
D1.2	<u>Yapmanız gereken önemli işleri hatırlamak?</u>	0	1	2	3	4
D1.3	<u>Gündelik sorunları irdelemek ve çözmek?</u>	0	1	2	3	4
D1.4	<u>Yeni bir şeyi öğrenmek, sözelimi daha önce gitmediğiniz bir yere nasıl gideceğinizi öğrenmek ?</u>	0	1	2	3	4
D1.5	<u>İnsanların söylediklerini genel olarak anlamak?</u>	0	1	2	3	4
D1.6	<u>Karşılıklı bir konuşmayı başlatmak ve sürdürmek?</u>	0	1	2	3	4

Alan 2 Hareket

Şimdi size hareket ederken yaşadığınız zorluklarla ilgili bazı sorular soracağım.

Katılımcıya kart 1 ve 2'yi gösteriniz.

Geçen 30 gün içinde aşağıdakileri yapmak sizin için ne kadar zordu?		Hiç	Biraz	Oldukça	Çok	Aşırı/ Yapamadım
D2.1	<u>Uzun süre, sözelimi 30 dakika boyunca, ayakta durmak?</u>	0	1	2	3	4
D2.2	<u>Oturduğunuz yerden ayağa kalkmak?</u>	0	1	2	3	4
D2.3	<u>Evinizin içinde dolaşmak?</u>	0	1	2	3	4
D2.4	<u>Eviden dışarı çıkmak?</u>	0	1	2	3	4
D2.5	<u>Uzun mesafe, sözelimi 1 kilometre, yürümek?</u>	0	1	2	3	4

Lütfen bir sonraki sayfadan devam ediniz...



36 Maddelik Görüşmeci Formu

Alan 3 Kendine bakma

Şimdi size kisisel bakımınızı yaparken yaşadığınız zorluklarla ilgili bazı sorular soracağım.

Katılımcıya kart 1 ve 2'yi gösteriniz.

Geçen 30 gün içinde aşağıdakileri yapmak sizin için ne kadar zordu?	Hiç	Biraz	Oldukça	Çok	Aşırı/ Yapamadım
D3.1 <u>Banyo yapmak?</u>	0	1	2	3	4
D3.2 <u>Giyinmek?</u>	0	1	2	3	4
D3.3 <u>Yemek yemek?</u>	0	1	2	3	4
D3.4 <u>Kendi başınıza birkaç gün geçirmek?</u>	0	1	2	3	4

Alan 4 İnsanlarla Geçinme

Şimdi size insanlarla geçinme konusunda yaşadığınız zorluklarla ilgili bazı sorular soracağım. Sadece sağlık sorunlarınızdan kaynaklanan zorluklar hakkında sorular sorduğumu lütfen aklınızda tutunuz. Sağlık sorunlarınızdan kastım; hastalıklar, yaralanmalar, duygusal ya da zihinsel sorunlar ve alkol ya da uyuşturucu ile ilgili sorunlardır.

Katılımcıya Kart 1 ve 2'yi gösteriniz.

Geçen 30 gün içinde aşağıdakileri yapmak sizin için ne kadar zordu?	Hiç	Biraz	Oldukça	Çok	Aşırı/ Yapamadım
D4.1 <u>Tanımadığınız insanlarla anlaşmak?</u>	0	1	2	3	4
D4.2 <u>Arkadaşlıklarınızı sürdürmek?</u>	0	1	2	3	4
D4.3 <u>Yakın ilişkide olduğunuz insanlarla geçinmek?</u>	0	1	2	3	4
D4.4 <u>Yeni arkadaşlıklar kurmak?</u>	0	1	2	3	4
D4.5 <u>Cinsel hayatınızı sürdürmek?</u>	0	1	2	3	4

Lütfen bir sonraki sayfadan devam ediniz...



36 Maddelik Görüşmeci Formu

Alan 5 Yaşam Aktiviteleri

5(1) Ev aktiviteleri

Şimdi size ev yaşamınızı düzenli sürdürmeye/ev işlerini yürütmeye ve birlikte yaşadığınız ya da yakın olduğunuz insanlarla ilgilenmeye yönelik aktivitelerle ilgili sorular soracağım. Bu aktiviteler arasında yemek yapma, temizlik, alışveriş, başkalarına bakma ve eşyalarınızla ilgilenme vardır.

Katılımcıya Kart 1 ve 2'yi gösteriniz.

Sağlık durumunuz nedeniyle geçtiğimiz son 30 gün içinde aşağıdakileri yapmak sizin için ne kadar zordu?		Hiç	Biraz	Oldukça	Çok	Aşırı/ Yapamadım
D5.1	Ev ile ilgili yükümlülüklerinizi yerine getirmek?	0	1	2	3	4
D5.2	Evdeki en önemli görevlerinizi gerektiği kadar iyi yapmak?	0	1	2	3	4
D5.3	Evdeki işlerin tamamını eksiksiz verine getirmek?	0	1	2	3	4
D5.4	Evdeki işlerinizi gerektiği kadar hızlı yapıp bitirmek?	0	1	2	3	4

D5.2–D5.5 arasında herhangi bir soruya yok ("1" olarak kodlanan) dışında bir cevap verilmişse, sorunuz:

D5.01	Son 30 günün kaçında sağlık durumunuz nedeniyle ev işlerini az yapmak ya da hiç yapmamak zorunda kaldınız?	Gün sayısını kaydediniz __
-------	--	----------------------------

Eğer katılımcı çalışıyorsa (ücretli, ücretsiz, kendi işinde) ya da okula gidiyorsa, bir sonraki sayfadaki D5.5–D5.10 numaralı soruları tamamlayınız. Aksi takdirde, daha sonraki sayfadaki soru D6.1'e atlayınız.



36 Maddelik Görüşmec Formu

5(2) İş veya okul aktiviteleri

Şimdi size iş ya da okulla ilgili aktiviteleriniz hakkında bir kaç soru soracağım.

Katılımcıya Kart 1 ve 2'yi gösteriniz.

		Hiç	Biraz	Oldukça	Çok	Aşırı/ Yapamadım
	Sağlık durumunuz nedeniyle geçtiğimiz son 30 gün içinde aşağıdakileri yapmak sizin için ne kadar zordu?					
D5.5	Her günlük iş veya okul hayatınızı sürdürmek?	0	1	2	3	4
D5.6	İş veya okuldaki en önemli görevlerinizi gerektiği kadar iyi yapmak?	0	1	2	3	4
D5.7	Yapmanız gereken işlerin tamamını eksiksiz verine getirmek?	0	1	2	3	4
D5.8	İşlerinizi/ödevlerinizi gerektiği kadar hızlı yapıp bitirmek?	0	1	2	3	4
D5.9	Sağlık durumunuz nedeniyle <u>her zamankinden daha az</u> çalışmak zorunda kaldınız mı?				Hayır	0
					Evet	1
D5.10	Bir sağlık durumunun sonucu olarak <u>her zamankinden daha az</u> para kazandınız mı?				Hayır	0
					Evet	1

D5.5–D5.8 arasında herhangi bir soruya yok ("1" olarak kodlanan) dışında bir cevap verilmişse, sorunuz:

D5.02	Son 30 günün kaçında sağlık durumunuz nedeniyle <u>yarım gün ya da daha az</u> çalışmak zorunda kaldınız?	Gün sayısını kaydediniz _____
-------	---	-------------------------------

Lütfen bir sonraki sayfadan devam ediniz...

Alan 6

Topluma Katılma

Şimdi size sosyalleşme durumunuz ve sağlık sorunlarınızın siz ve aileniz üzerindeki etkileri hakkında bir kaç soru soracağım. Bu soruların bazıları son 30 günün ötesine uzanan sorunlarla ilgili olabilirler, ama lütfen cevap verirken son 30 güne odaklanınız. Bir kez daha hatırlatmak isterim ki, cevap verirken, fiziksel, zihinsel ya da duygusal, alkol ya da uyuşturucu kaynaklı sağlık sorunlarınıza odaklanınız.

Katılımcıya Kart 1 ve 2'yi gösteriniz.

Geçen 30 gün içinde:		Hiç	Biraz	Oldukça	Çok	Aşırı/ Yapamadım
D6.1	Toplu aktiviteler, söz gelimi düğünlere, eğlencelere, dini faaliyetlere veya başka aktiviteler, herkesin yapabildiği kadar katılmakta ne kadar sorun yaşıyorsunuz?	0	1	2	3	4
D6.2	Çevrenizdeki engeller veya kısıtlayıcı koşullar yüzünden ne kadar sorun yaşıyorsunuz?	0	1	2	3	4
D6.3	Diğer insanların rahatsızlığınız ile ilgili tutum ve davranışları yüzünden, kendinizle gurur duyarak ve başınızı önünüze eğmeden yaşamakta ne kadar sorun yaşıyorsunuz?	0	1	2	3	4
D6.4	Sağlık durumunuzla ve yol açtığı sorunlarla uğraşmaya ne kadar zaman harcadınız?	0	1	2	3	4
D6.5	Sağlık durumunuz sizi duygusal anlamda ne kadar etkiledi?	0	1	2	3	4
D6.6	Sağlık sorunlarınız sizin ya da ailenizin parasal kaynakları üzerinde ne kadar yük oluşturdu?	0	1	2	3	4
D6.7	Sizin sağlık sorunlarınız yüzünden aileniz ne kadar sorun yaşadı?	0	1	2	3	4
D6.8	Rahatlamak ya da eğlenmek için kendi başınıza bir şeyler yapmak konusunda ne kadar sorun yaşıyorsunuz?	0	1	2	3	4

H1	Genel olarak, geçtiğimiz 30 günün kaçında bu zorlukları yaşadınız? Gün sayısını kaydediniz ____
H2	Geçtiğimiz 30 günün ne kadarında herhangi bir sağlık sorunu nedeniyle olağan faaliyetlerinizi hiç yapamadınız? Gün sayısını kaydediniz ____
H3	Geçtiğimiz 30 gün, hiçbir iş yapamadığınız günlerin dışında, herhangi bir sağlık sorunu nedeniyle kaç gün her zamanki işlerinizden daha azını yapmak durumunda kaldınız? Gün sayısını kaydediniz ____