

T. C.
EGE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
PSİKİYATRİ ANABİLİM DALI
Prof. Dr. Refet Saygılı

103554

**ATİPİK ANTİPSİKOTİK İLAÇ KULLANAN ŞİZOFRENİK
BOZUKLUKLU HASTALARDA OBSESİF-KOMPULSİF
BELİRTİLERİN ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ
Dr. Bülent Kayahan

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Yusuf Alper

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

103554

İZMİR-Haziran 2000

TEŞEKKÜR

Bu çalışma Prof. Dr. Yusuf Alper başkanlığında yürütölmüş bir ekip çalışmasıdır. Bu tezin hazırlanmasında bana gerekli ortamı sağlayan ve beni destekleyen Anabilim Dalı Başkanımız Prof.Dr.Refet Saygılı'ya, tez danışmanım Prof.Dr.Yusuf Alper'e ve tezin her aşamasında bana yol gösteren ve büyük yardımları olan Yrd.Doç.Dr.Baybars Veznedaroğlu'na teşekkürlerimi sunarım.

Tez hastalarımın sağlanmasında ve izlenmesinde yardımlarını ve desteğini gördüğüm tüm öğretim üyelerine ve çalışma arkadaşlarıma, hastaların sağaltımlarının uygulanmasında katkıları olan tüm klinik hemşirelerine teşekkürlerimi sunarım.

Tezin istatistikleri konusunda büyük yardımlarını gördüğüm Yrd.Doç.Dr.Sonya Amado'ya da teşekkürlerimi sunarım.

Psikiyatri eğitimim boyunca yetişmemde emeği geçen herkese teşekkürlerimi sunarım.

Saygılarımla

Dr.Bölent Kayahan

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ ve GENEL BİLGİLER.....	1
Klozapin.....	2
Risperidon.....	3
Olanzapin.....	3
ŞİZOFRENİ ve OBSESİF-KOMPULSİF BELİRTİLER.....	4
Obsesif-kompulsif belirtiler ve atipik antipsikotikler.....	5
Atipik antipsikotiklerle obsesif-kompulsif belirtilerin ortaya çıkış mekanizması ilişkin görüşler.....	5
Tablo 1-2-3.....	10
ŞİZOFRENİ ve BİLİŞSEL İŞLEVLER.....	12
Tipik antipsikotik ilaçlar ve bilişsel işlevler.....	12
Atipik antipsikotik ilaçlar ve bilişsel işlevler.....	13
ŞİZOFRENİ ve DEPRESİF BELİRTİLER.....	15
Atipik antipsikotik ilaçlar ve depresif belirtiler.....	16
AMAÇ.....	17
GEREÇ ve YÖNTEM.....	17
Hastalar.....	17
İlaç seçimi ve uygulanması.....	18
Değerlendirmeler.....	18
Verilerin istatistiksel analizi.....	19
BULGULAR.....	19
TARTIŞMA.....	48
ÇALIŞMADAN ÇIKAN GENEL SONUÇLAR.....	55
ÖZET.....	56
KAYNAKLAR.....	58
EKLER	

GİRİŞ ve GENEL BİLGİLER

Klorpromazinin antipsikotik özelliklerinin keşfedilmesiyle, psikiyatride antipsikotik tedavi devri başlamıştır. Klorpromazinin bulunmasının ardından birçok yeni antipsikotik geliştirilerek kullanıma sunulmuştur. Bu ilaçlar şizofreni tedavisinde dönüm noktası olmuştur. Antipsikotik ilaçlar şizofreninin pozitif belirtilerini düzeltme ve psikotik yinelemeyi önlemede başarılıdır. Günümüzde şizofrenik bozukluklu hastaların çoğunun toplum içinde yaşamaya devam edebilmesi uzun süreli antipsikotik tedaviyle mümkün olabilmektedir. Antipsikotik ilaçların şizofreni tedavisinde uzun süreli kullanılması gerektiği için, bu ilaçların yan etkileri ve antipsikotik tedaviye uyumla ilgili sorunlar gündeme gelmiştir. Bununla beraber 1980 yılından önce geliştirilen antipsikotik ilaçların çoğu, hastaların %75'de ekstrapiramidal yan etkiler-parkinsonizm, distoni, akatizi, geç diskinezi- ortaya çıkarmaktadır. Akatizi, bilişsel ve emosyonel parkinsonizm, akinezi (zombi etkisi) antipsikotik tedaviye uyum sorununun en önemli nedenleridir. Antipsikotik ilaçların yaşam kalitesi ve sosyal işlevsellik üzerine olan etkileri de yeteri kadar açıklanamamıştır. Yıllar boyu sürebilecek idame tedavisi sırasında ekstrapiramidal yan etkiler sosyal rehabilitasyonu önleyip, yaşam kalitesini düşürebilmektedir. Tipik antipsikotik ilaçların birincil negatif belirtiler üzerinde çok az veya hiç etkisi yoktur. Şizofrenideki etkinlikleri de sınırlıdır. Hastaların %30'u tedaviye yanıt vermemekte veya kısmi düzelme göstermekte ve hastaların %20-30'unda da yeterli idame tedavisine rağmen akut bir atak sonrası yineleme yaşanmaktadır. Bu nedenlerden dolayı araştırmacılar antipsikotik etkinliği fazla ve yan etkileri daha az yeni bileşiklerin geliştirilmesi için çaba harcamaya başlamışlardır. Bu araştırmalar sonucunda klorpromazinin hem klasik antipsikotiklere yanıt veren, hem de dirençli şizofrenide, diğer antipsikotiklere göre daha etkili olduğunun görülmesi, psikofarmakoloji alanındaki en heyecan verici gelişmelerden biri olmuştur. Klasik antipsikotik ilaçların geliştirilmesinde klorpromazinin prototip ilaç olarak kabul edilmesine benzer şekilde, klorpromazin de yeni antipsikotik ilaçlar için bir prototip olmuştur. Bu da klorpromazinin direkt olarak ortaya çıkarılan özelliklerinden türeyen 'atipik nöroleptikler' kavramının ortaya çıkmasına neden olmuştur. Tüm yeni antipsikotikler için 'atipiklik' deyimini kullanmak doğru değildir. Tek bir atipiklik tanımı da yoktur. Tek ortak ölçüt; ilacın çoğu hastada psikotik belirtilerde etkili olan dozlarda daha az ekstrapiramidal belirtilere neden olmasıdır. Diğer ölçütler; klinik olarak pozitif-negatif veya dezorganizasyon belirtilerinde daha iyi etkinlik göstermesi, uzun süreli kullanım sonucu geç diskinezi veya distoniye neden olmaması, farmakolojik olarak da ilacın prolaktin düzeylerini yükseltmemesi, görece düşük düzeylerde D₂ reseptör blokajı (klorpromazin %48, haloperidol %78), serotonin 5-HT_{2A} reseptörlerine yüksek affinite ve kompleks reseptör bağlanma profili

göstermesi olarak belirtilmiştir. Bazı yazarlar, antipsikotiklerdeki atipikliğin biyokimyasal ölçütü olarak ilacın 5-HT₂ ve D₂ reseptörlerinde yarattığı antagonizmanın birbirine oranının alınmasını önermektedirler.

Atipik kavramına farklı açıdan yaklaşanlar da vardır. Bu görüşe göre, D₄ reseptörleri için yüksek düzeyde seçicilik, D₂ reseptörleri yanında D₁ reseptörleri için de yüksek düzeyde seçicilik, 5-HT₂ reseptörlerine affinite ve antagonistik etki, etki yeri özgüllüğü (mezolimbik bölge ya da nukleus akumbens), presnaptik agonist ya da antagonist şeklinde seçici etki, parsiyel agonist olarak postsnaptik etki bu özellikler arasında sayılabilir.

Atipik antipsikotik ilaçların şizofrenik bozukluklu hastaların tedavisinde kullanılmaya başlanması, şizofreninin tedavisinde ileri doğru büyük bir adım olmuştur. Son yıllarda yapılan çalışmalarda atipik antipsikotiklerin, tipik antipsikotiklere göre yaşam kalitesi, sosyal işlevsellik ve ilaç tedavisine uyum alanlarında üstün olduğu görülmüştür. Atipik antipsikotikler şizofreninin kısa ve uzun süreli tedavisinde giderek artan bir önem kazanmaktadır (Lindström 1994, Franz 1997).

Burada tez çalışmasına katılan hastaların kullandığı üç atipik antipsikotik (klozapin, risperidon ve olanzapin) hakkında bilgi verilecektir.

Klozapin

Klozapin, göreceli olarak geniş bir aralıkta monoamin, asetil kolin ve histamin reseptörlerine affinitesi olan bir atipik antipsikotiktir. Klozapin D₄ reseptörlerini %50-75 oranlarında bloke eder. 5-HT₂ reseptörlerini %90 oranında bloke ettiği dozlarda ise göreceli olarak daha düşük oranda D₂ reseptörlerini bloke etmektedir (%25). Klozapinin tedaviye dirençli şizofrenik bozukluklu hastalarda, pozitif ve ikincil negatif belirtiler üzerinde etkili olduğu, suisid riskini düşürdüğü, yaşam kalitesini düzelttiği, yinelemeyi önlediği gösterilmiştir. Anksiyete, depresyon ve affektif kayıtsızlığı düzelttiği de bildirilmiştir. Klozapinin birincil negatif ve bilişsel belirtiler üzerindeki etkileri ise hala tartışmalıdır.

Klozapin düşük ekstrapiramidal yan etki profiline sahiptir. Bu durum göreceli olarak düşük oranda D₂ reseptör blokajı ve yüksek serotonin 5-HT_{2A} reseptör affinitesiyle bağlantılıdır. Değişik başka hipotezler de öne sürülmektedir: D₁ veya D₄ reseptörlerindeki spesifik etkiler veya D₁/D₂, D₄/D₂ reseptör düzeyinde karşılıklı etkileşimler; asetil kolin, histamin ve alfa adrenerjik reseptörlerin rolü üzerinde durulmaktadır.

Klozapin düşük distoni/diskinezi yatkınlığına sahiptir ve çok az sayıda malign sendrom bildirilmiştir. Maalesef, klozapin maliyeti artıran ve kan takibi gerektiren agranülositoza neden olmaktadır. Hasta için soruna yol açan hipersalivasyon, hipotansiyon, konstipasyon ve kilo alımı gibi vejetatif yan etkileri de vardır.

Risperidon

Risperidon D_2 ve $5-HT_2$ reseptörlerinin ikisi içinde yüksek affiniteye sahip bir benzisoksazol türevidir. Aynı zamanda α_1 ve daha az bir oranda α_2 reseptörlerine affinitesi vardır. PET çalışmaları optimal terapötik dozlarda (6mg/g), risperidonun $5-HT_2$ reseptörlerini yaklaşık %78-88 ve D_2 reseptörlerini %80'den daha az oranlarda bloke ettiğini göstermiştir.

Yapılan çalışmalarda, risperidon pozitif ve ikincil negatif belirtilerin tedavisinde haloperidolden daha üstün bulunmuştur. Çift kör karşılaştırmalı bir çalışmada da şizofrenide anksiyeteyi azaltmada, haloperidol ve levomepromazinden daha etkili olduğu gösterilmiştir. Depresif belirtilerle ilgili klinik çalışmalar hala yapılmaktadır fakat risperidonun psikotik bulgulu majör depresif epizodların manik ataklara dönüşmesine neden olduğu bildirilmiştir. Haloperidolle karşılaştırıldığında risperidonun şizofrenik hastalarda verbal çalışan belleği düzelttiği gösterilmiştir. Risperidonun negatif belirtiler üzerinde etkili olduğu ileri sürülse de, defisit sendromlarla ilgili hiçbir klinik çalışma henüz yayınlanmamıştır. Alfa adrenerjik blokaja bağlı olarak hipotansiyon, hafif kilo alımı ve hiperprolaktinemi bildirilen yan etkileridir. Az sayıda malign sendrom bildirilmiştir. 10 mg/gün üzerinde dozlarda daha sık EPS'ye neden olduğu öne sürülmektedir.

Olanzapin

Olanzapin serotonin $5-HT_2$ ve dopamin D_2 antagonist etkileri olan bir dibenzodiazepindir ve geniş bir spektrumda diğer reseptörlere de (özellikle α_1 , muskarinik ve histaminerjik reseptörler) bağlanma affinitesi vardır. Normal gönüllülerde neokorteksde $5-HT_2$ reseptör blokajı %74-92 arasında değişirken, putamendeki D_2 reseptör blokajı %59-63 arasındadır.

Klinik çalışmalarda şizofreni hastalarında pozitif ve ikincil belirtileri iyileştirmede etkili olduğu gösterilmiştir. Bazı çalışmalarda da olanzapinin negatif belirtileri düzeltmede haloperidolden daha etkili olduğu öne sürülmektedir. Şizofreni, şizoaffektif bozukluk ve bunlarla bağlantılı bozuklukluğu olan genel hasta popülasyonunda olanzapinin depresif belirtileri azalttığı ve hayat kalitesini düzelttiği bildirilmiştir. Klinik olarak etkili dozlarda olanzapin haloperidolden anlamlı olarak daha az EPS belirtilerineneden olmaktadır. Doza bağımlı olarak olanzapinle prolaktin düzeylerinde yükselme görülebilmektedir. En sık olarak görülen yan etkiler ise somnolans ve kilo alma ve asetil kolin reseptörlerinin blokajıyla bağlantılı olan ağız kuruluğu, konstipasyon gibi otonomik yan etkilerdir. Dozla bağlantılı olarak hepatik enzimlerde asemptomatik, hafif derecede yükselmeye neden olabilmektedir (Gülseren 1996, Blin 1999).

ŞİZOFRENİ VE OBSESİF-KOMPULSİF BELİRTİLER

Psikotik bozukluklarda obsesif-kompulsif belirtilerin varlığı en az 60 yıldır tanımlanmaktadır. Yüzyılın başlarında bazı klinisyenler obsesif-kompulsif fenomenlerle şizofreni arasında yakın bir ilişki olduğunu bildirmişlerdir. Daha sonra yapılan izlem çalışmalarında obsesif-kompulsif bozukluğu olan hastaların %1-16'sının ileriki yıllarda şizofreni tanısı aldığı görülmüştür. Şizofrenik bozukluklu hastalarla yapılan kesitsel çalışmalarda obsesif-kompulsif belirtiler şizofrenik bozukluklu hastaların %1-3,5'inde saptanmıştır. Stengel şizofreniye eşlik eden obsesif-kompulsif belirtilerin hastayı "kişilik dağılması"ndan koruyabileceğini öne sürerken; Rosen obsesyonel belirtiler gözlemlediği 30 şizofrenik bozukluklu hastanın kayıtlarını gözden geçirdiğinde, bu hastaların bir çoğunda psikozun başlangıcından yıllar önce de obsesif-kompulsif belirtilerin bulunduğu dikkat çekmiştir (Wayne, 1986). Klinik deneyimler obsesif-kompulsif davranışın psikotik hastalığın akut veya rezidüel dönemlerinde ortaya çıkabileceğini göstermiştir. Siris şizofreninin değişik dönemlerinde görülen obsesif-kompulsif belirtileri "ikincil sendromlar" olarak değerlendirmiştir. Ancak bu belirtilerin obsesif-kompulsif bozukluğun (OKB) kötü gidişli ya da psikotik bir tipini mi yansıttığı, yoksa şizofreni spektrumunda mı yer aldığı tam olarak bilinmemektedir. Şizofrenik bozukluklu hastaların bir bölümünde obsesif-kompulsif belirtiler tanımlanmış olup, yapılan klinik çalışmalar bu belirtilerin olumsuz prognoz göstergesi olduğunu ortaya koymaktadır. Obsesif-kompulsif belirtileri olan şizofrenik bozukluklu hastaların, olmayanlara göre hastanede yatış süresinin 2 kat daha uzun olduğu, yine hastaneden çıktıktan sonraki dönemde hastaneye daha sık başvurduğu, sosyal işlevsellikte de kalıcı ve belirgin bozukluk gösterdiği saptanmıştır (Poyurovsky, 1996).

Obsesif-kompulsif davranışın yetersizleştirici, yineleyici ve anksiyeteye yol açan doğasına rağmen, bu belirtiler şizofrenik bozukluklu hastalarda bir takım tanısal güçlüklerden dolayı yeterince saptanamamaktadır. Klinisyenler şizofrenik bozukluklu hastalardaki bu belirtileri genellikle ayrı bir antite olarak tanıyamamaktadır. Bu durum şizofrenik belirtilerin çoğu kez obsesif-kompulsif belirtilerden önce görülmesine bağlı olabilir. Bir ECA (Epidemiological Catchment Area) çalışmasında, şizofrenisi ve eşlik eden OKB'ü olan hastaların %60,2'sinde şizofrenik belirtilerin obsesif-kompulsif belirtilerden önce ortaya çıktığı anlaşılmıştır.

Şizofrenik bozukluklu hastalarda obsesif-kompulsif belirtilerin tanınması, şizofrenideki nörobiyolojik heterojenitenin ve bu hastalığa eşlik eden bozuklukların

anlaşılmasında araştırmacılara yardımcı olacaktır. Aynı zamanda şizofreni fenomenolojisinin daha iyi anlaşılmasına ve tedavide daha etkili yöntemlerin geliştirilmesine yol açacaktır.

Obsesif-kompulsif belirtiler ve atipik antipsikotikler

Şizofreni tedavisinde atipik antipsikotik ilaçlar (özellikle klozapin) gündeme geldiğinden bu yana, şizofreni ve obsesif-kompulsif belirtiler arasındaki ilişkiye olan ilgi yeniden canlanmıştır. Şizofreni tedavisine atipik antipsikotik ilaçların kullanıma girmesiyle şizofrenik bozukluklu hastalardaki obsesif-kompulsif belirtiler daha çok dikkat çekmiş ve tanınmaya başlamıştır. Atipik antipsikotik tedavisi sonucu şizofrenik bozukluklu hastalarda obsesif-kompulsif belirtiler ortaya çıktığını veya daha önceden var olan obsesif-kompulsif belirtilerin şiddetlendiğini bildiren çok sayıda olgu bildirimleri vardır (Levin 1996, Poyurovsky 1996). Bu olgu bildirimleri tablo 1, tablo 2 ve tablo 3' de özetlenmiştir.

Literatürde bu konuyla ilgili az sayıdaki araştırmada ise değişik sonuçlar elde edilmiştir. Baker ve ark. (1992) tarafından yapılan bir çalışmada klozapinle tedavi edilen 49 hasta gözden geçirildiğinde, 5 hastada obsesif-kompulsif belirtilerin ortaya çıktığı veya daha önceden var olan obsesif-kompulsif belirtilerin şiddetlendiği saptanmıştır.

Ghaemi ve ark.'nın (1995) yaptığı bir çalışmada klozapin kullanan ve randomize olarak seçilen 142 hastanın hastane kayıtları retrospektif olarak gözden geçirildiğinde, klozapin tedavisi sonucu obsesif-kompulsif belirtiler görülen ya da mevcut belirtileri kötüleşen hiçbir hastaya rastlanmamıştır.

Baker ve ark.'nın (1996) yaptığı bir başka çalışmada 25 şizofrenik bozukluklu hastada, olanzapinin iki farklı dozu ve plasebo obsesif-kompulsif belirtilere yol açmaları yönünden karşılaştırılmıştır. Çalışma sonucunda farklı olanzapin dozları ve plasebo arasında obsesif-kompulsif belirtilerin sıklığı ve şiddeti bakımından anlamlı fark saptanmamıştır.

Atipik antipsikotiklerle obsesif-kompulsif belirtilerin ortaya çıkış mekanizmasına ilişkin görüşler

Klozapin atipik antipsikotik ilaçların prototipidir. Antiadrenerjik, antikolinerjik ve antihistaminerjik özellikleri vardır. Antiserotonerjik ve D₁ antagonist etkisi klasik antipsikotiklerden oldukça güçlüdür. İlacın özgün etkileri 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}, 5-HT₃ ve Dopamin D₁ ve D₄ reseptörlerini bloke etmesine bağlanmaktadır (Mc Dougle 1995, Allen 1994). Risperidon ve olanzapin de klozapine benzer etkili yeni atipik antipsikotik ilaçlardır ve her iki ilacın da 5-HT₂ reseptörlerine yüksek affinitesi vardır. Her iki ilaç içinde serotonin reseptör antagonizmasının antipsikotik özelliklerine katkıda bulunduğu öne sürülmektedir (Kopala 1994).

Obsesif-kompulsif bozukluğun 5-HT (5-OH triptamin-serotonin) iletimindeki anormallik sonucu oluşabileceği gösterilmiştir. SSRİ'leri ve klomipramin gibi serotonerjik ilaçlar OKB'un tedavisinde en etkili ilaçlardır. SSRİ'leri ile tedavi edilen hastalara, deneysel olarak 5-HT₁/5-HT₂ antagonisti olan metergolin veya 5-HT_{2A}/5-HT_{2C} antagonisti olan ritanserin verildiğinde, SSRİ'lerin tedavi edici etkilerinin geriye döndüğü saptanmıştır (Stein 1997, Remington 1994). M-CPP (m-klorofenilpiperazin) gibi santral serotonin turn-over ve sentezini azaltan maddelerin de OKB'u olan hastalarda belirtilerin şiddetlenmesine neden olduğu gösterilmiştir (Alzaid 1997). Atipik antipsikotiklerin ve SSRİ'lerinin serotonin reseptörleri üzerinde zıt etkileri vardır. Atipik antipsikotikler yüksek oranda 5-HT₂ reseptör antagonizmasına neden olurlar ve bu açıdan baktığımızda özellikle yatkınlığı olan hastalarda obsesif-kompulsif belirtilerin gelişmesine neden olabilirler (Steingard 1993, Patel 1993, Remington 1994).

Ancak obsesif-kompulsif belirtilerin ortaya çıkmasını, sadece santral sinir sisteminde serotonin aktivitesinin azalmasıyla açıklamaya çalışmak, bu konuyu çok basitleştirmek olur. Çünkü OKB'u olan hastaların %40-60'ı SSRİ'lerine klinik olarak yanıt vermemektedir. Yukarıda belirtilen, OKB'ta SSRİ'leri ile meydana gelen düzelmeyi 5-HT antagonistleri veya triptofan kısıtlamasının geriye döndürdüğü şeklindeki verilerle uyumlu olmayan çalışma sonuçları da vardır (Remington 1994).

Obsesif-kompulsif belirtileri olan şizofrenik bozukluklu hastalarda antipsikotik ve SSRİ'lerin birlikte kullanımının iyi sonuç vermesi, serotonin-dopamin sistemleri arasındaki etkileşimin obsesif-kompulsif belirtilerin gelişimine neden olabileceğini düşündürmüştür. Santral sinir sisteminde serotonerjik sistem ile dopaminerjik sistem arasında güçlü bağlar mevcuttur. Dorsal raphe çekirdeği kortikal ve striatal bölgelere projeksiyonlar gönderirken, median raphe çekirdeği limbik bölgelere projeksiyonlar gönderir. 5-HT₂ reseptörleri dorsal raphe çekirdeği ile substantia nigra arasındaki iletme aracılık eder ve dopaminerjik nöronların ateşlenmesi inhibe eder. 5-HT₂ antagonizması dopaminerjik sistemin dezinhibisyonuna neden olur ve özellikle striatumda dopaminerjik sistemin hiperaktif hale gelmesi obsesif-kompulsif belirtilerin ortaya çıkışına neden olabilir (Biondi 1999, Remington 1994). Poyurovsky iki olguda, klozapin dozuyla bağlantılı geçici obsesif-kompulsif belirtiler bildirmiştir. Bu olgularda kısmen düşük doz (125-150 mg/gün) klozapin ile obsesif-kompulsif belirtiler ortaya çıkarken, daha yüksek dozlara çıkıldığında (350-400 mg/gün) obsesif-kompulsif belirtilerin kendiliğinden kaybolduğu bildirilmiştir. Obsesif-kompulsif belirtilerin, klozapinin düşük dozlarda serotonerjik reseptörlerdeki antagonistik etkisi sonucunda ortaya çıkmış olabileceği; ancak dozun arttırılmasıyla dopamin

reseptörlerindeki antagonistik etkisinin daha belirginleştiği, böylece hem şizofrenik hem de obsesif-kompulsif belirtilerin kaybolmasına neden olabileceği öne sürülmüştür (Steingard 1993, Poyurovsky 1996).

Atipik antipsikotiklerle obsesif-kompulsif belirtilerin ortaya çıkmasından sorumlu tutulan 5-HT₂ reseptörünün alt tipiyle ilişkili olarak da değişik görüşler vardır. Bazı araştırmacılar atipik antipsikotik kullanımı sonrasında ortaya çıkan veya şiddetlenen obsesif-kompulsif belirtilerin 5-HT_{2A} reseptör antagonizmasına bağlanamayacağını ileri sürmüşlerdir. Bu araştırmacılara göre, klorpromazin, flufenazin, loksapin ve tiyoridazin gibi diğer bazı antipsikotik ilaçların da belli oranda 5-HT_{2A} reseptörlerine antagonistik etkisi vardır, fakat bu ilaçların obsesif-kompulsif belirtilerin ortaya çıkmasına veya şiddetlenmesine yol açtığı bildirilmemiştir. Bu araştırmacılara göre obsesif-kompulsif semptomların gelişiminde özellikle 5-HT_{2C} reseptörleri rol oynamaktadır. Antipsikotik ilaçlar arasında 5-HT_{2C} reseptörlerine karşı en yüksek affiniteye sahip olan klozapindir. Özellikle kronik klozapin kullanımı sonucu 5-HT_{2C} reseptörlerinde blokaj meydana gelmekte olup; D₁ ve 5-HT₂ reseptörlerinde adaptif değişiklikler oluştuğuna ilişkin kanıtlar da vardır. Radyografik çalışmalar farelerde klozapinle kronik tedavi (3 hafta süreyle 30 mg/kg/g) sonucu bazal ganglia ve mezolimbik bölgelerdeki D₁ reseptör yoğunluğunda %30-40 civarında artış saptarken, korteksin değişik bölgeleri ile ventral striatumda 5-HT₂ reseptör yoğunluğunda azalma olduğunu göstermiştir. Bunun sonucunda 5-HT_{2C} reseptörlerinde denervasyon aşırı duyarlılığı gelişeceği ve aşırı duyarlı 5-HT_{2C} reseptörlerinin obsesif-kompulsif belirtilerin ortaya çıkışına veya şiddetlenmesine neden olabileceği ileri sürülmüştür (Steingard 1993, Dursun 1994, Poyurovsky 1996). Aksi görüşü savunan araştırmacılara göre ise, klorpromazin gibi ilaçlar 5-HT_{2A} reseptör antagonizması yapsa da, ilaçların in vivo etkileri, in vitro etkilerinden farklı olabileceğinden, bu ilaçlar atipik antipsikotik ilaçlar gibi obsesif-kompulsif semptomların gelişmesine yol açmayabilir (Eales 1994).

Bir başka görüşe göre ise, SSRI'leri uzun süreli ve yüksek dozda kullandıklarında atipik antipsikotiklere benzer etki göstermektedir. SSRI'leri uzun dönemde birçok presnaptik ve postsnaptik serotonerjik reseptörde "down-regulasyon"a neden olurken, dopaminerjik inhibisyona da neden olurlar. Atipik antipsikotik ilaçlar da serotonin ve dopamin reseptörlerinde blokaja neden olurlar. Benzer etki mekanizmaları, atipik antipsikotik ilaçların OKB'un tedavisinde de etkili olabileceğini veya SSRI'lerinin etkisini potansiyalize edebileceğini düşündürmektedir (Mahendran 1999). Bu konuda yapılan çalışmalar vardır. Tedaviye dirençli OKB'ta klozapinin tek başına etkisini araştıran bir

çalışmada, en az 8 hafta günde 300-600 mg klozapin verilen 10 hastadan hiçbirinin tedaviye yanıt vermediği, ancak hiçbir hastanın da obsesif-kompulsif belirtilerinde şiddetlenme olmadığı bildirilmiştir. Şimdiye kadar literatürde tek başına klozapin tedavisine yanıt veren sadece bir OKB olgusu bildirilmiştir (Young 1994). Benzer şekilde risperidonun OKB'ta tek başına kullanıldığında etkili olmadığını, fakat belirtileri kötüleştirmede gösteren çalışmalar vardır (Stein 1997). Öte yandan, risperidonun SSRI'leri ile birlikte kullanıldığında ve düşük dozda başlanarak yavaş yavaş artırıldığında OKB'ta etkili olduğunu bildiren çalışma ve olgu bildirimleri mevcuttur. Ancak yüksek dozda başlandığında veya doz hızlı yükseltildiğinde risperidonun obsesif-kompulsif belirtilere neden olduğu ve belirtileri şiddetlendirdiği bildirilmiştir (Andrade 1998). Bu durum OKB'ta risperidonun serotonerjik ve dopaminerjik blokaj yoluyla gösterdiği yararlı etkilerin sınırlı bir doz aralığında mevcut olduğunu düşündürmektedir (Stein 1997).

Sonuç olarak, atipik antipsikotikler OKB'ta sınırlı yarar sağlarken, şizofrenik bozukluklu hastaların yaklaşık %10'unda obsesif-kompulsif belirtilerin ortaya çıkmasına veya var olan belirtilerin şiddetlenmesine neden olmaktadır (Baker 1992). Bu durum, şizofrenik bozukluk ve OKB'lu hastalarla yapılan farmakolojik çalışmaların sonuçlarındaki farklılıklara paraleldir. Bu çalışmaların sonuçlarına göre, reseptör işlevleri iki hasta grubunda birbirinden farklıdır. Örneğin bir 5-HT_{2C} agonisti ve 5-HT₃ antagonisti olan m-CPP, şizofrenik bozukluklu hastalarda psikoza şiddetlendirirken, OKB'lu hastalarda semptomlar üzerinde bir etkisi bulunamamıştır (Mc Dougle 1995). Sonuç olarak OKB ve şizofreni etyopatogenezi farklı iki hastalıktır. Bu iki grup hasta arasında yapılan farmakolojik çalışmalarda elde edilen sonuçlar da bu farklılığı desteklemiştir.

SSRI'lerinin uzun süreli ve yüksek doz kullanımı sonucu atipik antipsikotik ilaçlara benzer etki gösterebileceği görüşüne karşı yapılan bir açıklamada şudur: SSRI'leri OKB'ta tedavi edici etkilerini zamana bağlı değişikliklerle ortaya çıkarırlar. SSRI'lerinin yukarıda tanımlanan reseptör etkileri geç olarak ortaya çıkmaktadır. Atipik antipsikotik ilaçların ise reseptör düzeyindeki etkileri direkt olarak hızlı bir şekilde hemen ortaya çıkar (Mahendran 1999). Bu da atipik antipsikotik ilaçların OKB'ta sınırlı etki gösterirken, bazı şizofrenik bozukluklu hastalarda obsesif-kompulsif belirtileri şiddetlendirmesini açıklamaktadır. Yüksek dozla tedaviye başlanması veya dozun hızla artırılması, risperidon ve klozapin arasında da obsesif-kompulsif belirtilerin ortaya çıkması veya var olan belirtilerin şiddetlenmesi yönünden farklılıklara neden olur. Klozapin ağır sedatif ve antikolinerjik yan etkilerinden dolayı hastalara daha düşük dozlarda ve doz yavaş yavaş artırılarak verilmektedir. Risperidonda ise başlangıç dozu ile terapötik doz aynıdır veya doz hızla

yükseltilebilir. Bu yüzden literatürdeki olgu bildirimlerinde, klozapin kullanan hastalarda tedavi başlangıcı ile obsesif-kompulsif belirtilerin ortaya çıkışı arasındaki süre daha uzundur (Mahendran 1999). Klozapin tedavisine başlanmasıyla obsesif-kompulsif belirtilerin ortaya çıkması arasında geçen süre şimdiye kadar yayınlanan olgu bildirimlerinde bir ay ile bir yıl arasında değişmektedir.

Atipik antipsikotiklerin şizofrenik bozukluk veya başka bir psikotik hastalığı olan hastalarda, OKB veya Tourette Bozukluğu olan hastalara göre obsesif-kompulsif belirtilere daha sık neden olduğu belirtilmektedir. Literatürde yalnızca OKB’u olup atipik antipsikotik ile yakınmalarında kötüleşme bildirilen sadece bir olguya rastlanmıştır (Mahendran 1999). Buna göre şizofrenik bozukluklu hastalarda atipik antipsikotiklerin etkisiyle obsesif-kompulsif belirtilerin ortaya çıkmasına veya kötüleşmesine neden olabilecek serotonerjik sistem anomali bulunabilir. Şizofrenik bozukluklu hastaların bir kısmında obsesif-kompulsif belirtiler zaten hastalığın bir parçası olarak görülebilir. Belki de şizofreninin etyolojik bakımdan birçok alt grubu bulunmaktadır ve bu alt gruplardan birinde etyolojiden beyindeki serotonerjik sistem sorumludur. Atipik antipsikotik ilaçların etki mekanizmasında dopamin blokajından çok antiserotonerjik etki ön plandadır. Belki de tedaviye dirençli olup, klozapin tedavisine iyi yanıt veren hastalar bu alt grubu oluşturmaktadır. Şizofrenik bozukluğun yanı sıra OKB’u veya özellikleri olan hastalarda atipik antipsikotik kullanımına bağlı obsesif-kompulsif belirtilerin ortaya çıkması biyolojik bir yatkınlık nedeniyle olabilir. (Mahendran 1999, Remington 1994, Patil 1992, Morrison 1998). Bu hasta grubu atipik antipsikotik tedaviyle obsesif-kompulsif belirtilerin şiddetlenmesi yönünden özellikle risk altındadırlar.

Atipik antipsikotiklerin neden olduğu obsesif-kompulsif belirtilerin oluş mekanizmaları ve risk faktörleri yeterince açık değildir. Şizofrenik bozukluklu hastalardaki obsesif-kompulsif belirtiler özellikle bu ilaçların en sık kullanıldığı, kronik ve tedaviye dirençli hastalarda yeterince tanınmamaktadır. Tedavide sorun yaratabilecek bu belirtilerin daha iyi anlaşılması için klinisyenlere yardımcı olacak daha fazla veriye gereksinim vardır. Bu gibi araştırmalar obsesif-kompulsif belirtilerin nörobiyolojik etyolojisine ilişkin temel anlayışımızı da geliştirecektir (Mahendran 1999, Levin 1996, Biondi 1999).

Sonuç olarak, atipik antipsikotik ilaçlarla tedavi sırasında obsesif-kompulsif belirtilerin ortaya çıktığı veya var olan belirtilerin şiddetlendiği olgu raporları şeklinde bildirilmiştir. Ancak bu konuda bir kanıya varılması için daha geniş hasta örneklemine dayanan güvenilir verilere ihtiyaç vardır.

Yazar/ yıl	Hasta no	Yaş/Cins	OKB (önce)	İlaç dozu	Tedavi süresi	SRI Tedavisi	Tedaviye yanıt
Patil V1992	1	24/E	Yok	Belirtilmemiş	8-10 hafta	Yok	Spontan düzelme
	2	34/E	Yok	Belirtilmemiş	12-13 hafta	Yok	Spontan düzelme
Patel B 1993	1	30/K	Yok	400 mg/g	10 hafta	Fluoksetin 40 mg/g	Tam
	2	32/K	Yok	300 mg/g	12 hafta	Fluoksetin 20 mg/g	OKB'lerde azalma
Steingard S 1993	1	Belirtilmemiş	Yok	Belirtilmemiş	Belirtilmemiş	Fluoksetin 60 mg/g Buspiron 60 mg/g	Yanıt yok
	2	Belirtilmemiş	Yok	Belirtilmemiş	Belirtilmemiş	Sertraline 50 mg/g	Tam yanıt
	3	Belirtilmemiş	Var	Belirtilmemiş	Belirtilmemiş	Klomipramin 100 mg/g	OKB'lerde azalma
Allen L 1994	1	46/E	Yok	350 mg/g	8-12 hafta	Sertraline 75 mg/g-8 hafta	OKB'lerde azalma
Eales MJ 1994	1	35/K	Var	250 mg/g	24 hafta	Fluoksetin 20-40 mg/g	OKB'lerde azalma
Poyurovsky M 1996	1	19/E	Yok	125 mg/g	4 hafta	Klozapin 400 mg/g-6 hafta	Spontan düzelme
	2	30/E	Yok	125 mg/g	9 hafta	Klozapin 350 mg/g-4 hafta	Spontan düzelme
	3	42/E	Var	150 mg/g	6 hafta	Fluvoksamin 250 mg/g-4 hafta	OKB'lerde azalma
	4	23/E	Yok	150 mg/g	8 hafta	Fluvoksamin 250mg/g-5 hafta	Tam yanıt
Rahman MS 1998	1	39/E	Yok	900 mg/g	2 yıl	Risperidon ve Klomipramin 75 mg/g	OKB'lerde azalma fakat Psikotik bulgulara artma
Biondi M 1999	1	27/E	Yok	150 mg/g	5 hafta	Klomipramin 110 mg/g	Tam yanıt

Tablo 1: Klozapin tedavisiyle bildirilen olgu raporları

OKB: Obsesif- kompulsif Belirtiler

SRI: Serotonin Re-uptake İnhibitörleri

OKB (önce): Hastalarda klozapin tedavisi öncesi OKB'lerin varlığı

Tedavi süresi: OKB'lerin ortaya çıkışından önceki klozapinle tedavi süresi (Haftalar)

Araştırmacı/yıl	Hasta No.	Yaş/Cinsiyet	OKB (önce)	İlaç dozu	Tedavi Süresi	SRI Tedavisi	Yanıt
Remington G 1994	1	56/E	Yok	2- 5 mg/g	12 hafta	Risperidon'un kesilmesi	Tam yanıt
Kopala L 1994	1	22/E	Var	6 mg/g	3 hafta	Fluvoksamin 100 mg/g-2hafta	Tam yanıt
Alza DK 1997	1	38/K	Yok	3 mg/g	2 hafta	Klomipramin 75 mg/g-5hafta	Tam yanıt
Dodt JE 1997	1	46/E	Yok	6-12 mg/g	1 –16 hafta	Sertraline 150 mg/g-13hafta	OKB'lerde azalma
Mahendran R 1998	1	26/K	Yok	Belirtilmemiş	2 hafta	Düşük doz Klomipramin	Tam yanıt
Mahendran R 1999	1	Belirtilmemiş	Yok	4 mg/g	18 ay	Risperidon dozu 3 mg/g'e azaltıldı	Tam yanıt
Andrade C 1999	1	Belirtilmemiş	Var	3 mg/g	3 gün	Risperidon kesildi	OKB'lerde azalma

Tablo 2: Risperidon tedavisiyle bildirilen olgu raporları

Araştırmacı/yıl	Hasta No.	Yaş/cinsiyet	OKB. önce	İlaç dozu	Tedavi süresi	SRI Tedavisi	Tedaviye yanıt
Morrison D 1998	1	35/E	Var. OKB	10 mg/g	3-4 hafta	Fluvoksamin dozu 200mg/g'den 400 mg/g'e çıkıldı.	Yanıt yok
Mattard JP 1999	1	?/E	Yok	15 mg/g	2 hafta	Fluoksetin tedaviye eklendi	Tam yanıt
	2	27/E	Yok	25 mg/g	12 hafta	Klomipramin 150 mg/g	OKB'lerde azalma

Tablo 3: Olanzapin tedavisiyle bildirilen olgu raporları

ŞİZOFRENİ ve BİLİŞSEL İŞLEVLER

Son yirmi yılda şizofreni belirtilerinin değerlendirilmesinde önemli değişiklikler olmuştur. Daha önceleri değerlendirmelerin odak noktası paranoid belirtiler ve hallüsinasyonlar gibi klinik olarak gözlemlenebilen fenomenler iken, son zamanlarda hastalığın nörogelişimsel ve bilişsel yönleri ilginin odak noktası olmaya başlamıştır. Bilişsel işlevlerdeki bozukluğun, klinik ve prognoz açısından önemli olduğu görülmüştür.

Şizofrenik bozukluklu hastalar değişik bilişsel sorunlar gösterirler. Tipik olarak dikkat, bellek ve yönetsel işlevlerdeki anormallikler genel bilişsel bir bozukluğun temelinde gelişirler. Şizofrenideki bilişsel işlevlerdeki gerilemenin etyolojisinin prefrontal kortekste dopamin aktivitesindeki azalmayla bağlantılı olabileceği öne sürülmektedir. Dopamin D₂ reseptörlerinin blokajı da bilişsel işlevlerin bazı alanlarını daha ileri düzeyde bozabilir. Şizofrenide bilişsel işlevlerdeki gerilemenin gidişi ilerleyici demansdan daha çok statik ansefalopati ile uyumlu görünmektedir. Örneğin IQ ve okul performansı belirtiler ortaya çıkmadan önce normaldir veya sadece hafif derecede etkilenmiştir. Hastalık ortaya çıktıktan sonra bilişsel işlevlerde ani ve hızlı bir gerileme görülür. Ancak şizofreninin kronikleşmesiyle bilişsel işlevlerde daha da ileri yıkım görülmemektedir.

Yoğun bilişsel tedavi , bilişsel performansın bazı alanlarını şizofrenik bozukluklu hastalarda geliştirebilmektedir fakat normale döndürememektedir. Bilişsel defisitlerin çoğu aynı kalmaktadır ve antipsikotik tedaviyle belirtilerde iyileşmeler görülse bile bilişsel defisitlerde değişiklik görülmemektedir. Bu da bilişsel işlev bozukluğunun belirtilere ikincil olarak ortaya çıkmasından çok, şizofreninin psikopatolojisinden direkt olarak kaynaklandığını düşündürmektedir.

Şizofrenide bilişsel işlevlerin düzeyi sosyal ve mesleki yeterlilikle bağlantılıdır. Şizofrenisi olan hastalarda global işlevsellik düzeyi ve spesifik bilişsel işlevleri değerlendiren test sonuçları arasında da güçlü ilişkiler olduğu bulunmuştur. Bilişsel işlevselliğin düzeyi hastanın sosyal ve mesleki işlevselliğini belirlemektedir (Lindström 1994, Weinberger 1997).

Tipik antipsikotik ilaçlar ve bilişsel işlevler

Antipsikotik kullanmayan şizofrenik hastalarla, tipik antipsikotik kullanan hastaların karşılaştırıldığı çalışmaların gözden geçirilmesi sonucunda, tipik antipsikotik ilaçların ne akut ne de kronik olarak tedavide kullanılmasının bilişsel işlevler üzerinde etkilerinin olmadığı sonucunu göstermiştir.

Tipik antipsikotik ilaçlar bazı bilişsel işlevlerde, özellikle motor fonksiyon ve bellek işlevlerinde seçici olarak bozukluk yaparken, dikkati ve bilgi işleme kapasitesini de azaltmaktadırlar.

Antikolinerjik ilaçların belleği bozduğu çok iyi bilinmektedir.

Antipsikotik tedaviye antikolinerjik bir ilaç eklenmesi veya bir antipsikotik ilacın antikolinerjik özellikleri anlık ve kısa süreli belleğin her ikisini de etkileyebilmektedir. Tiyorizadin gibi yüksek antikolinerjik etkisi olan ilaçlar bellek üzerinde daha fazla olumsuz etkiye sahiptir. Yönetici (executive) işlevler gibi bilişsel işlevler de antikolinerjik yan etkiler sonucu bozulmaktadır. Genellikle tipik antipsikotik ilaçlarla yapılan çalışmalarda yönetici işlevlerde de düzelme görülmemiştir. Tipik antipsikotiklerin mezokortikal sistemlerden frontal loblara uzanan fonksiyonel dopaminerjik innervasyona zarar vererek bu etkiyi yaptığı öne sürülmektedir.

Çok daha az olmasına rağmen bazı çalışmalarda tipik antipsikotik tedaviyle olumlu sonuçlar bildirilmiştir. Verbal akıcılık, verbal öğrenme, semantik bellek ve dikkati sürdürme testlerinde tipik antipsikotik tedaviyle düzelme gösterilmiştir. (Borison 1996, Mortimer 1997, Ganguli 1998).

Atipik antipsikotik ilaçlar ve bilişsel işlevler

Günümüzde güçlü 5-HT_{2A} reseptör blokaj özellikleri olan yeni antipsikotik ilaçların kullanıma girmesiyle, bilişsel işlevlerle ilgili olarak serotoninin rolü üzerinde daha çok durulmaya başlanmıştır. Serotonin-Dopamin antagonisti (SDA) ilaçlarla, tipik antipsikotiklerin karşılaştırıldığı çalışmalarda, SDA ilaçların (risperidon ve klozapin) şizofrenik bozukluklu hastalarda bilişsel işlevleri düzeltmede anlamlı derecede daha iyi olduğu gösterilmiştir (Gallhofer 1999).

Klozapin

Klozapinin değişik bilişsel ölçümler üzerindeki etkilerinin değerlendirildiği 12 çalışma tanımlanmıştır. Klozapinin iki bilişsel alanda güçlü etkisi olduğu bulunmuştur: Verbal akıcılık ve dikkat. Yönetici işlevlerin bazı alanlarını, verbal öğrenme ve bellek işlevlerini düzeltme yetisi olduğu şeklinde bazı kanıtlar da vardır. 'Çalışan bellek' de düzelmeye neden olduğuna dair ise daha az kanıt vardır. Hiçbir çalışmada klozapinle tüm bilişsel alanlarda düzelme bulunmamıştır. Klozapinle bilişsel ölçeklerde sağlanan düzeltmeyle, yaşam kalitesi arasında anlamlı ilişkiler bulunmuştur.

Diğer yandan üç çalışmada klozapinin herhangi bir bilişsel alanda önemli etkisi olduğu bulunamamıştır. Ancak bu üç çalışmanın çeşitli açılardan bazı kısıtlıkları vardır (Hagger 1993, Goldberg 1993, Buchanan 1994, Borison 1996, Lee 1999, Meltzer 1999).

Risperidon

Risperidonla yapılan üç yayımlanmış çalışma vardır. Bu çalışmalarda risperidonun algısal/motor işleme, reaksiyon zamanı, yönetici işlevler, 'çalışan bellek' , verbal öğrenme ve bellek, ve motor fonksiyon gibi bazı bilişsel ölçeklerde istatistiksel olarak anlamlı etkiler gösterdiği bulunmuştur. Fakat verbal akıcılık ve motor öğrenme üzerinde benzer etkiler bulunamamıştır (Stipp 1996, Rossi 1997).

Olanzapin

Olanzapinin şizofrenideki bilişsel işlevler üzerine etkinliğiyle ilgili yayımlanmış bir çalışma yoktur. Yayına hazırlanmakta olan bir çalışma da, olanzapinin yönetici fonksiyon ölçeklerinden birinde, verbal öğrenme ve bellekte, verbal akıcılık, ve reaksiyon zamanında önemli derecede düzelme oluşturduğu bulunmuştur. Bu etkiler daha önce klozapin ve risperidon'la bildirilenlerden genellikle daha fazladır. Bununla birlikte, bu sonuçlar sadece bir çalışmanın sonuçlarıdır ve diğer atipik antipsikotiklerle karşılaştırmalı, çift-kör, randomize araştırmalarla desteklenmelidir (Meltzer 1999).

Atipik antipsikotik ilaçlarla yapılan çalışmalarda, tipik antipsikotiklerle yapılan çalışmalara göre bilişsel işlevler üzerinde daha iyi sonuçlar alınmıştır. Şizofreninin gidiş ve sonlanışında bilişsel işlevlerin çok önemli olduğunu bildiren verilerle beraber, atipik antipsikotik ilaçların bilişsel işlevleri güçlendirici etkileriyle, tipik antipsikotik ilaçlar karşısında klinik olarak önemli avantajları olduğu sonucuna varmak mümkündür. Şizofreninin tedavisi için geliştirilen ilaçlarda bilişsel düzelmenin hedef olarak belirlenmesi gerektiği ileri sürülmektedir.

Sonuç olarak; şizofrenide bilişsel işlevlerde, hastaların öğrenme ve normal sosyal etkileşim için gerekli olan becerilerini bozan bir gerileme vardır. Tedavide kullanılan tipik antipsikotik ilaçlar da bilişsel işlevlerdeki bozulmayı arttırmaktadırlar. İyi bir bilişsel fonksiyon sosyal rehabilitasyonu sağlamak ve yaşam kalitesini en üst düzeye çıkarmak için gereklidir. Bilişsel işlevlerdeki bozukluğun temelini ve bu işlevlerdeki bozukluklarla, belirtiler arasındaki ilişkiyi aydınlatmak için daha ileri araştırmalar gereklidir. Şizofreni ilk ortaya çıktığında, hastalarda bilişsel işlevlerde hızlı bir gerileme görülmektedir. Hastalığın daha sonraki yıllarında bilişsel kayıplar oldukça aynı kalmaktadır. Bundan dolayı ilk epizod hastalarda bilişsel gerilemeyi minimal düzeyde tutmak önemlidir (Meltzer 1999).

ŞİZOFRENİ ve DEPRESİF BELİRTİLER

Günümüzde şizofreni tek bir hastalık olarak görülmeyp, değişik etyolojiler, klinik tipler, gidiş ve sonlanış gösteren; değişik tedavi yolları olan bir bozukluklar kümesi olarak değerlendirilmektedir (Mc Glashan 1992). Bu durum tanısal dizgelere de yansımış ve şizofrenideki heterojenliğin azaltılması, daha homojen alt grupların tanımlanması yolunda DSM-IV bazı yenilikler getirmiştir. DSM-IV' ün getirdiği başlıca yenilikler negatif belirtilerin A grubu tanı kriterlerinin arasına girmesi ve gidiş belirleyicilerinin çeşitlendirilmesidir. Bunun yanı sıra belirtilerin tanımlanmasında üç faktörlü (psikotik, dezorganize ve negatif) boyutsal model, şizofreninin post-psikotik depresyonu ve basit şizofreni daha fazla araştırılması gereken konular arasında yer almıştır (Davidson 1995).

Bu yeniliklerle şizofrenide depresyonun önemi DSM-IV' de DSM III-R' ye göre daha fazla vurgulanmıştır. Özellikle son yıllarda yapılan çalışmalarda şizofrenik belirtilerin açıklanmasında üç boyutlu model (gerçeği değerlendirmenin bozulması, dezorganizasyon ve psikomotor yoksulluk) benimsense de depresyonu ayrı bir boyut olarak kabul eden araştırmacılar da bulunmaktadır.

Kraepelin, Bleuler ve Majer-Gross'tan bu yana, şizofrenik hastalarda depresif özellikler bilinmektedir. Majer -Gross 1920'de psikotik yaşantıya tepki olarak üzüntü ve kederi tanımlamıştır (Mc Glashan 1976). Bleuler, anhedoni ve duygulanım bozukluklarının şizofreninin önemli görünüşleri olduğunu belirtmiştir (Siris 1991). Bir çok çalışmada depresif belirtilerin, şizofreninin aktif evresinde ortaya çıktığı ve psikotik belirtilerin yatışmasıyla depresif belirtilerin de yatıştığı saptanmıştır. Daha ender olarak da psikotik bulgular yatıştıktan sonra depresyon (post-psikotik depresyon) ortaya çıkmaktadır (Liddle 1993). Johnson 1973'te antipsikotik tedavi sonucu depresyon geliştiğini belirtmiştir (farmakojenik depresyon) (Johnson DAW). Knights ve Hirsch aktif evrede psikotik bulguların renkliliğinden dolayı depresyonun ayırt edilemediğini, psikotik bulguların iyileşmesiyle birlikte depresif bulguların farkedildiğini bildirmiştir (açığa çıkan depresyon) (Knights 1981). Şizofrenideki komorbid depresif belirti başlangıçta umutsuzluk, yadsıma, kayıp gibi analitik yapılar aracılığıyla yorumlanmaya çalışıldığı halde, son zamanlardaki bulgular, şizofrenide depresif belirtilerin sık ve genellikle ciddi olduğunu, hastalıkta ayrı bir gidişe neden olduğunu, iyileşmeyi olumsuz olarak etkilediğini ortaya koymuştur. Komorbid depresif belirtileri olan şizofreni hastalarının , yüksek oranlarda relaps ve suisid riski içeren ayrı bir mortalite ve morbidite profili gösterdiği bilinmektedir. Siris şizofrenide depresif belirtileri araştıran 30 çalışmayı özetlemiştir. Depresif belirtirin %7 ile %65 arasında ve ortalama %25 olduğunu belirtmiştir. Depresif belirtilerin sadece kronik şizofreninin gidişine

bir tepki olarak ortaya çıkmadığı görünmektedir çünkü ilk epizodu yaşayan hastalarda da sık olarak bulunmaktadır (Siris 1991).

Atipik antipsikotik ilaçlar ve depresif belirtiler

Depresif belirtilerin prevalansı, ciddiyeti, prognostik önemi, psikososyal sonuçlarına rağmen; göreceli olarak literatürde tedavileriyle ilgili çok az sayıda araştırma vardır. Bununla birlikte, atipik antipsikotik ilaçların şizofreninin tedavisinde kullanılmaya başlanması, bu konuda çalışmaların yapılması için bir fırsat ortaya çıkarmıştır. Atipik antipsikotik ilaçların D2 reseptör antagonist etkilerinin ötesinde etkileri vardır ve etkide bulundukları her bir nörotransmitter sistemi de duygudurum bozukluğuna katkıda bulunan sistemlerdir (Tollefson 1998).

Klozapin

Metodolojik güçlüklerle rağmen yapılan az sayıda çalışmada şizofreni ve şizoaffektif hastalarda depresif belirtilerin tedavisinde klozapinin etkinliği gösterilmiştir. Klozapinin bu etkisi post-psikotik depresyon durumunda tartışmalıdır (Llorca 1997).

Literatürde bu konuyla ilgili yapılmış bir çalışmada ve bir olgu bildiriminde, tersi kanıtlar da vardır (Abraham 1997, Altamura 1998).

Klozapin majör depresyonu olan hastalarda etkili bir antidepresandır. Şizofrenik hastalarda olduğu kadar, bipolar hastalarda da duygudurum dengeleyicidir. Bir çok kontrollü çalışmada majör depresyon tedavisinde klozapinin trisiklik antidepresanlar kadar etkili olabileceği gösterilmiştir. Naber ve Hippus endojen depresyonu olan hastaların %55-70' nin klozapin tedavisine yanıt verdiğini bildirmiştir.

1995 yılında yapılan bir çalışmada klozapin tedavisi sonucu belirgin olarak daha az suisidalite görülmüştür. Girişimlerdeki azalmaya, depresif belirtilerdeki ve umutsuzluk duygularındaki azalma, psikopatolojideki azalma, saldırganlık ve madde kötüye kullanımında azalma ve düzelmiş bilişsel işlevlerin eşlik ettiği gösterilmiştir.

Yukarıdaki çalışmanın sonuçlarının genelleştirilebilmesi için, 1990-95 yılları arasındaki U.S. Clozaril National Registry verileri gözden geçirilmiştir. Bu epidemiyolojik verilere bakıldığında klozapin kullanan hastalarda yaklaşık olarak %80 oranında suisid girişiminde azalma olduğu görülmüştür (Meltzer 1995, 1999).

Risperidon

Stephen R. ve ark. larının yaptığı bir çalışmada risperidon'un şizofrenik bozukluklu hastalarda, anksiyete ve depresyon belirtileri üzerinde plasebo ve haloperidol' den daha üstün olduğu gösterilmiştir (Stephen 1997).

Klozapin ve risperidon'un karşılaştırıldığı bir çalışmada ise, depresif belirtiler üzerine etki açısından iki ilaç arasında anlamlı fark bulunamamıştır (Breier 1999).

Bir çalışmada ise risperidon kullanan hastalarda, ajitasyon ve depresyon duygularını içeren tolere edilemeyen affekt, ağlama ve insomniya ortaya çıkmıştır. Risperidon'un şizofrenik hastalarda affekti artırabileceği ve özellikle anksiyetesi olan hastaların bu artışı kontrol etmede zorluk yaşayabileceği ileri sürülmektedir (Ashleigh 1998).

Olanzapin

Tollefson G. D. ve ark. yaptığı bir çalışmada, olanzapinle depresif belirtilerde elde edilen düzelmenin, haloperidolle elde edilen düzelmeden anlamlı olarak daha üstün olduğu bulunmuştur (Tollefson G.D. 1998).

Olanzapin ve risperidon tedavisinin karşılaştırıldığı bir çalışmada ise, 8 haftalık akut dönem tedavi sonuçlarına bakarak, depresyon kümesi semptomlarının düzeltilmesinde olanzapinin daha etkili olduğu bulunmuştur (Tollefson 1999).

Şizofrenide depresif belirtilerin varlığı ve daha önemlisi hastalığın gidişine yaptıkları açık ve kalıcı katkılar giderek artan kanıtlarla desteklenmektedir. Bundan dolayı depresif belirtiler şizofrenide akut ve idame tedavisi boyunca terapötik bir hedef olarak görülmelidir.

AMAÇ

Bu çalışmanın birincil amacı, literatürde yayınlanan bildirimlerden yola çıkarak; atipik antipsikotik ilaç kullanan şizofrenik bozukluklu hastaların kendi içerisinde ve tipik antipsikotik kullanan hastalarla obsesif-kompulsif belirtiler yönünden karşılaştırılmasıdır. Çalışmanın ikincil amaçları, atipik antipsikotik kullanan hastaların, tipik antipsikotik ilaç kullanan hastalarla depresif belirtiler ve bilişsel işlevler bakımından karşılaştırılmasıdır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Hastalar

Çalışma E.Ü.T.F Psikiyatri Kliniği'nde yatan ve ayaktan izlenen hastalar ile yürütülmüştür. Çalışmaya 18- 55 yaş arasında ve DSM-IV ölçütlerine göre Şizofrenik Bozukluk tanısı alan toplam 63 hasta alınmıştır. Hastaların 25' i tipik antipsikotik ilaç, 38' i atipik antipsikotik ilaç kullanmıştır. Çalışmaya katılan hastalara veya hasta yakınlarına çalışma hakkında ayrıntılı bilgi verilerek gönüllü onayları alınmıştır. Atipik antipsikotik grubundan 7 hasta, tipik antipsikotik grubundan ise 1 hasta ilk değerlendirmeden sonra çalışmadan ayrıldılar. Atipik antipsikotik grubundan 5 hasta daha sonraki kontrollerine gelmedikleri, 2 hastada psikotik alevlenme ortaya çıktığı için çalışmadan ayrılmak zorunda

kaldılar. Tipik antipsikotik grubundan da 1 hasta daha sonraki kontrollerine gelmediği için çalışmadan ayrıldı. Değerlendirmeler atipik hasta grubundan 31 ve tipik antipsikotik grubundan 24 hastaya olmak üzere toplam 55 hastaya uygulandı.

Çalışmaya alma ölçütleri

1. SCID görüşmesi sonucu DSM-IV'e göre Şizofrenik Bozukluk tanısı almak
2. 18- 55 yaşlar arasında olmak
3. Atipik veya tipik antipsikotik tedavisine yeni başlanmış olması ya da tipik antipsikotik tedaviden atipik antipsikotik tedaviye, atipik antipsikotik tedaviden tipik antipsikotik tedaviye geçilmiş olması
4. Çalışmaya katılmak için gönüllü onay vermek

Çalışmadan dışlama ölçütleri

1. Ciddi bir fiziksel hastalığının ya da organik mental bozukluğunun varlığı
2. Alkol ve madde kullanım bozukluğunun varlığı
3. Mental retardasyonun varlığı
4. Atipik bir antipsikotik ile tipik bir antipsikotik ilacı birlikte kullanıyor olmak
5. DSM-IV gidiş sınıflamasına göre epizodik gidişli hastalarda epizod içindeki hastayla yeterli sağlıklı işbirliği kuramıyor olmak.

İlaç seçimi ve uygulanması

Çalışmaya alınan hastalar daha önce ağızdan antipsikotik ilaç kullanıyorlarsa, en az bir hafta, daha önce depo etkili antipsikotik kullanan hastalar ise en az bir ay süreyle antipsikotik ilaç verilmeksizin çalışmaya alındılar.

Hastalara verilecek antipsikotik ilacın seçimi ve ilacın hangi dozlarda kullanılacağı, kullanılacak olan ek ilaçlar serviste yatan hastalar için tedavi ekibinin ve ayaktan izlenen hastalar için tedaviyi düzenleyen hekimin kararına bırakılmıştır.

Değerlendirmeler

1. Hastaların sosyodemografik ve klinik özellikleri (alt tipler vb.) hazırlanan form ile değerlendirilecektir.
2. Obsesif-kompulsif belirtiler "Yale-Brown Obsesif-Kompulsif Ölçeği" (Y-BOCS) ile değerlendirilecektir. Depresif semptomlar "Hamilton Depresyon Ölçeği" (HDRS) ile değerlendirilecektir.
3. Hastaların bilişsel durumu "Kısa Kognitif Muayene" (KKM) ile değerlendirilecektir.
4. Hastalardaki pozitif psikotik bulgular "Pozitif Belirtileri Değerlendirme Ölçeği" (SAPS) ile değerlendirilecektir.

5. Hastalardaki negatif belirtiler "Negatif Belirtileri Değerlendirme Ölçeği" (SANS) ile değerlendirilecektir.
6. Her hasta için, hasta ve en az bir hasta yakını ile görüşülerek, ilaç tedavisi başlangıcında ve tedavinin birinci ayı ve ikinci ayı sonunda olmak üzere toplam üç ayrı değerlendirme yapılacaktır.

*Değerlendirmeleri yapan araştırmacı (B.K) hastaların kullandığı ilaca kör olacaktır.

Verilerin İstatistiksel Analizi

Çalışmada elde edilen tüm verilerin istatistiksel analizinde SPSS 8.0 (Statistical Package for the Social Sciences; Nie ve ark. 1975) bilgisayar programı kullanılmıştır.

Gruplar arası sosyodemografik verilerin karşılaştırılmasında kategorik değişkenler için Ki-kare testi, sürekli değişkenler için Bağımsız Örneklem T testi uygulandı.

Grup içi izlem karşılaştırmaları için Eşleştirilmiş Örneklem T testi uygulandı.

Gruplar arası izlem karşılaştırmaları ise Tekrarlı Ölçümler Varyans Analizi ile yapıldı.

Gruplar arasında başlangıç değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunan durumlarda, bunun etkisini ortadan kaldırmak için anlamlı fark bulunan değer Tekrarlı Ölçümler Varyans Analizi testinde eş değişken (ko-variete) değeri olarak kullanıldı. Atipik antipsikotik grubundaki ilaçları kendi arasında Y-BOCS ölçeği ve alt ölçekleri yönünden karşılaştırırken, hasta sayısı az olduğundan ve dağılım normal olmadığından Wilcoxon testi kullanıldı. Değişkenler arasındaki korelasyonlara ise Pearson korelasyon analizi ile bakılmıştır.

BULGULAR

Sosyodemografik veriler

Çalışmaya alınan tüm hastaların sosyodemografik ve klinik özellikleri

Tüm Grup	En düşük	En yüksek	Ort.	S.S.
Yaş	17	52	30,04	9,40
Eğitim/yıl	5	19	10,47	3,26
Hastalık başlangıç yaşı	13	43	22,51	7,24
Hastalığın süresi/ay	6	420	93,49	96,12
Hastanede yatış sayısı	0	15	1,98	2,47
Hastanede yatış süresi /ay	0	15	2,37	2,91

Tablo 4: Çalışmaya alınan tüm hastaların sosyodemografik ve klinik özellikleri

Cinsiyet	Toplam	%
Kadın	20	36,4
Erkek	35	63,6

Tablo 5: Çalışmaya alınan tüm hastaların cinsiyet özellikleri

Medeni durum	Toplam	%
Bekar	39	70,9
Evli	15	27,3
Boşanmış	1	1,8

Tablo 6: Çalışmaya alınan tüm hastaların medeni durum özellikleri

Ekonomik durum	Toplam	%
Asg. Ücretx2	27	49,1
Asg. Ücretx2-4	21	38,2
Asg. Ücretx4-8	6	10,9
Asg. Ücretx8	1	1,8

Tablo 7: Çalışmaya alınan tüm hastaların ekonomik durum özellikleri

Şizofreni alt tipi	Toplam	%
Paranoid	28	50,9
Rezidüel	4	7,3
Dezorganize	2	3,6
Ayrılaşmamış	21	38,2

Tablo8: Çalışmaya alınan tüm hastaların şizofreni alt tipi özellikleri

Atipik antipsikotik	Toplam	%
Klozapin	8	25,8
Risperidon	17	54,8
Olanzapin	6	19,4

Tablo 9: Atipik antipsikotik kullanan hastaların dağılımı

Tipik antipsikotik	Toplam	%
Haloperidol	5	20,8
Zuklopentiksol	10	41,7
Flupentiksol	3	12,5
Pimozid	4	16,7
Trifluoperazin	1	4,2
Flufenazin	1	4,2

Tablo 10: Tipik antipsikotik kullanan hastaların dağılımı

Tipik ve atipik antipsikotik grubunun sosyodemografik ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması

	Tipik AP Grubu	Atipik AP Grubu	Chi-square	Df	p
Cinsiyet	Kadın: 7 (%29.1) Erkek: 17 (%70.9)	Kadın: 13 (%41.9) Erkek: 18 (%58.1)	0,953	1	0,329
Medeni durum	Bekar: 17 (%70.8) Evli: 7 (%29,2)	Bekar: 22 (%71,0) Evli: 8 (%25,8) Boşanmış: 1 (%3,2)	0,830	2	0,660
Ekonomik durum	Asg.ücretx2: 15 Asg.ücretx2-4: 4 Asg.ücretx4-8: 5 Asg.ücretx8: 0	Asg.ücretx2: 12 Asg.ücretx2-4: 17 Asg.ücretx4-8: 1 Asg.ücretx8: 1	11,340	3	0,010*

Tablo 11: Tipik ve atipik antipsikotik kullanan hastaların sosyodemografik özelliklerinin karşılaştırılması (1)

	Tipik AP Grubu	Atipik AP Grubu	t	Df	P
Yaş	29,96	30,10	-0,054	53	0,957
Eğitim/yıl	10,33	10,58	-0,277	53	0,783
Hastalık başlangıç yaşı	21,25	23,48	-1,138	53	0,260
Hastalığın süresi/ay	110,13	80,61	1,132	53	0,263
Hastaneye yatış sayısı	2,13	1,87	0,376	53	0,709
Hastanede yatış süresi/ay	2,21	2,50	0,366	53	0,716

Tablo 12: Tipik ve atipik antipsikotik kullanan hastaların sosyodemografik ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması (2)

Çalışmaya alınan iki hasta grubu sosyodemografik özellikler yönünden karşılaştırıldığında sadece sosyoekonomik durum yönünden iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. Diğer tüm sosyodemografik özellikler yönünden ise iki hasta grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Tipik ve atipik antipsikotik kullanan hastaların tedavi başlangıcındaki değerlendirmelerinin karşılaştırılması

Hastalara tipik ya da atipik antipsikotik ilaç başlanırken, randomize yöntem kullanmadığımız için, her iki hasta grubu arasında tedavi başlangıcı sırasında psikopatoloji şiddeti, ilaç dozları yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark olup olmadığı araştırıldı (Tablo 13).

	Tipik AP Grubu	Atipik AP Grubu	t	df	P
SANS	33,38	50,55	-2,664	53	0,010*
SAPS	41,50	41,42	0,011	53	0,992
Y-BOCS	1,46	3,13	-1,037	53	0,304
Y-BOCS/ Obsesyon	0,92	1,55	-0,690	53	0,493
Y-BOCS/ Kompulsiyon	0,54	1,58	-1,318	53	0,193
HDRS	11,33	12,29	-0,449	53	0,655
KKM	49,38	50,81	-0,522	53	0,604
Antipsikotik İlaç Dozu	265,4167	260,2581	0,092	53	0,927
Antikolinerjik ilaç dozu	2,1875	1,5484	1,143	53	0,258
Benzodiazepin ilaç dozu	0,2500	3,086	-1,731	53	0,089
Serotonin Geri Alım İnhibitörü ilaç dozu	0,0000	1,8387	-1,468	53	0,148

Tablo 13: Tipik ve atipik antipsikotik ilaç kullanan hastaların tedavi başlangıcında karşılaştırılması

Her iki grup arasında tedavi başlangıcında sadece SANS ölçeği toplam puanı yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. Atipik antipsikotik grubunda ölçeğin toplam puanı daha yüksek olarak bulunmuştur. Tedavi başlangıcında diğer tüm değerler yönünden her iki grup benzer bulunmuştur.

Tipik ve atipik antipsikotik grubunun öyküde obsesif-kompulsif belirtilerin varlığı yönünden karşılaştırılması

	Tipik AP Grubu	Atipik AP Grubu	Chi-square	df	p
Öyküde obsesif-kompulsif belirtilerin varlığı	Var: 3 (%12,5)	Var: 8 (%25,8)	2,445	2	0,295
	Yok: 21 (%87,5)	Yok: 23 (%74,2)			

Tablo 14: Tipik ve atipik antipsikotik grubunun öyküde obsesif-kompulsif belirtilerin varlığı yönünden karşılaştırılması

İki grup arasında öyküde obsesif-kompulsif belirtilerin varlığı yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Tipik ve atipik antipsikotik grubunun kendi içinde obsesif belirtiler üzerindeki etkilerinin değerlendirilmesi

Tipik AP Grubu* Obsesyonlar	Ort. puan	t	df	p
Başlangıç	0,92	-1,000	23	0,328
1. ay sonu	0,96			
1. ay sonu	0,96	-1,000	23	0,328
2. ay sonu	1,13			
Başlangıç	0,92	-1,225	23	0,328
2. ay sonu	1,13			

Tablo 15: Tipik antipsikotik grubunda Y-BOCS / Obsesyon alt ölçeği toplam puanlarındaki değişimin istatistiksel olarak değerlendirilmesi

Atipik AP Grubu* Obsesyonlar	Ort. puan	t	df	P
Başlangıç	1,55	1,103	30	0,279
1. ay sonu	1,03			
1. ay sonu	1,03	1,161	30	0,255
2. ay sonu	0,90			
Başlangıç	1,55	1,199	30	0,240
2. ay sonu	0,90			

Tablo 16: Atipik antipsikotik grubunda Y-BOCS / Obsesyon alt ölçeği toplam puanlarındaki değişimin istatistiksel olarak değerlendirilmesi

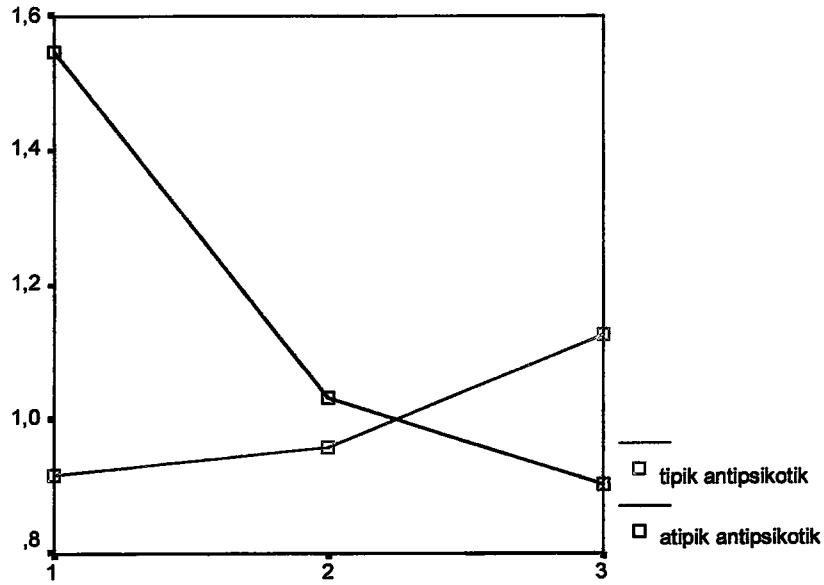
Her iki grupta da Y-BOCS / Obsesyon alt ölçeği toplam puanlarında iki aylık izlemde anlamlı fark saptanmadı. Ancak atipik antipsikotik grubunda anlamlılık düzeyine varmayan bir düşüş, tipik antipsikotik grubunda ise yine anlamlılık düzeyine varmayan bir artış saptandı.

Tipik ve atipik antipsikotik grubunun obsesif belirtiler üzerindeki etkilerinin karşılaştırılması

İki grup arasında başlangıç, birinci ve ikinci ay sonunda yapılan değerlendirmelerde Y-BOCS / Obsesyon alt ölçeği toplam puanları yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 17).

	df	F	Sig.
AP Grubu* Y-BOCS/Obses.	1	0,052	0,820

Tablo 17: Tipik ve atipik antipsikotik grubunun obsesif belirtiler üzerindeki etkilerinin istatistiksel karşılaştırılması



Şekil 1: Y-BOCS / Obsesyon alt ölçeği toplam puanlarındaki değişim

Tipik ve atipik antipsikotik grubunun kendi içinde kompulsif belirtiler üzerindeki etkilerinin değerlendirilmesi

Tipik AP Grubu* Kompulsiyon	Ort.puan	t	df	P
Başlangıç	0,54	1,446	23	0,162
1. ay sonu	0,46			
1. ay sonu	0,46	-0,811	23	0,426
2. ay sonu	0,54			
Başlangıç	0,54	0,000	23	1,000
2. ay sonu	0,54			

Tablo18: Tipik antipsikotik grubunda Y-BOCS / Kompulsiyon alt ölçeği toplam puanlarındaki değişimin istatistiksel olarak değerlendirilmesi

Atipik AP Grubu* Kompulsiyon	Ort.puan	t	df	P
Başlangıç	1,58	1,034	30	0,309
1. ay sonu	1,03			
1. ay sonu	1,03	1,724	30	0,095
2. ay sonu	0,74			
Başlangıç	1,58	1,375	30	0,179
2. ay sonu	0,74			

Tablo 19: Atipik antipsikotik grubunda Y-BOCS / Kompulsiyon alt ölçeği toplam puanlarındaki değişimin istatistiksel olarak değerlendirilmesi

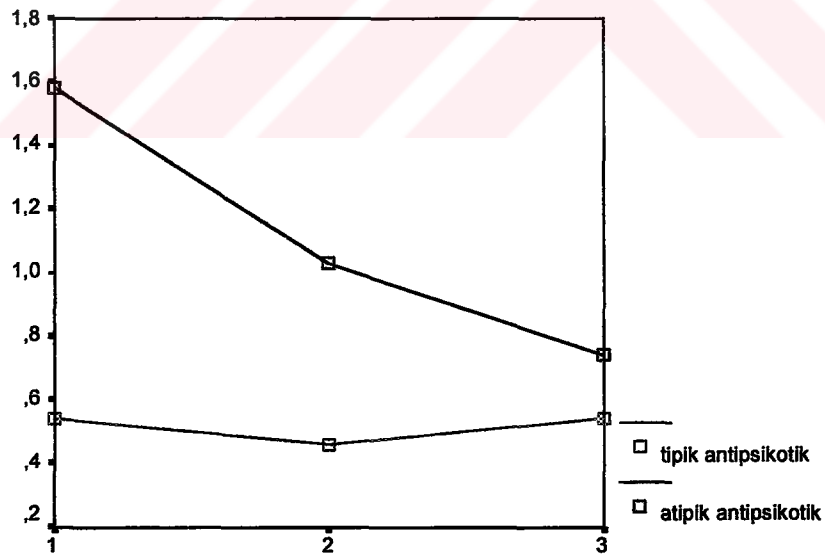
Her iki grupta da toplam Y-BOCS / Kompulsiyon alt ölçeği toplam puanlarında iki aylık izlemde anlamlı fark saptanmadı. Ancak atipik antipsikotik grubunda anlamlılık düzeyine varmayan bir düşüş görülürken, tipik antipsikotik grubunda ise ilk ölçümle, birinci ayın sonundaki ölçüm arasında anlamlılık düzeyine varmayan bir düşüş, birinci ayın sonundaki ölçümle, ikinci ayın sonundaki ölçüm arasında anlamlılık düzeyine varmayan bir artış saptandı.

Tipik ve atipik antipsikotik grubunun kompulsif belirtiler üzerindeki etkilerinin karşılaştırılması

İki grup arasında başlangıç, birinci ve ikinci ayın sonunda yapılan değerlendirmelerde Y-BOCS / Kompulsiyon alt ölçeği toplam puanları yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo20).

	df	F	Sig.
AP Grubu* Kompulsiyonlar	1	1,717	0,196

Tablo 20: Tipik ve atipik antipsikotik grubunun kompulsif belirtiler üzerindeki etkilerinin istatistiksel karşılaştırılması



Şekil 2: Y-BOCS/Kompulsiyon alt ölçeği toplam puanlarındaki değişim

Tipik ve atipik antipsikotik grubunun kendi içinde obsesif-kompulsif belirtiler üzerindeki etkilerinin değerlendirilmesi

Tipik AP Grubu* Y-BOCS	Ort. puan	t	df	P
Başlangıç	1,46	0,569	23	0,575
1. ay sonu	1,42			
1. ay sonu	1,42	-0,972	23	0,341
2. ay sonu	1,67			
Başlangıç	1,46	-0,774	23	0,447
2. ay sonu	1,67			

Tablo 21: Tipik antipsikotik grubunda Y-BOCS toplam puanlarındaki değişimin istatistiksel olarak değerlendirilmesi

Atipik AP Grubu* Y/BOCS	Ort. puan	t	df	P
Başlangıç	3,13	1,092	30	0,284
1. ay sonu	2,06			
1. ay sonu	2,06	1,630	30	0,114
2. ay sonu	1,65			
Başlangıç	3,13	1,317	30	0,198
2. ay sonu	1,65			

Tablo 22: Atipik antipsikotik grubunda Y-BOCS toplam puanlarındaki değişimin istatistiksel olarak değerlendirilmesi

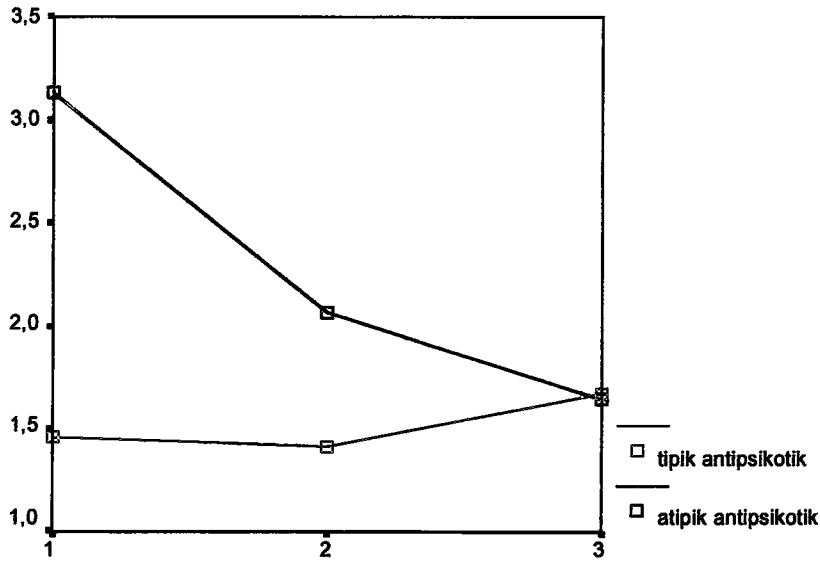
Her iki grupta da Y-BOCS toplam puanlarında iki aylık izlemde anlamlı fark saptanmadı. Tipik antipsikotik grubunda ilk ölçümle, birinci ayın sonundaki ölçüm arasında anlamlılık düzeyine varmayan bir düşüş görülürken, birinci ayın sonundaki ölçümle, ikinci ayın sonundaki ölçüm arasında anlamlılık düzeyine varmayan bir artış görüldü. Atipik antipsikotik grubunda ise tüm izlem boyunca anlamlılık düzeyine varmayan bir düşüş görüldü.

Tipik ve atipik antipsikotik grubunun obsesif ve kompulsif belirtiler üzerindeki etkilerinin karşılaştırılması

İki grup arasında başlangıç, birinci ve ikinci ay sonunda yapılan değerlendirmelerde Y-BOCS toplam puanları yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 23).

	df	F	Sig.
AP Grubu* Y-BOCS	1	23,792	0,475

Tablo 23: Tipik ve atipik antipsikotik grubunun obsesif kompulsif belirtiler üzerindeki etkilerinin istatistiksel olarak karşılaştırılması



Şekil 3: Y-BOCS toplam puanlarındaki değişim

Atipik antipsikotik ilaçların (klozapin, risperidon, olanzapin) kendi içinde obsesif belirtiler üzerindeki etkilerinin değerlendirilmesi

Risperidon	Başlangıç/1.ay son	1.ay sonu/2.ay son	Başlangıç/2.ay son
Ort. puan	1,24 / 0,41	0,41 / 0,24	1,24 / 0,24
Z	-1,069	-1,342	-1,069
P	0,285	0,180	0,285

Tablo 24: Risperidon kullanan hastalarda Y-BOCS / Obsesyon alt ölçeği toplam puanlarındaki değişimin istatistiksel olarak değerlendirilmesi

Klozapin	Başlangıç/1.ay son	1.ay son/2.ay son	Başlangıç/2.ay son
Ort. Puan	2,50 / 2,63	2,63 / 2,38	2,50 / 2,38
Z	-0,368	-0,816	-0,365
P	0,713	0,414	0,715

Tablo 25: Klozapin kullanan hastalarda Y-BOCS / Obsesyon alt ölçeği toplam puanlarındaki değişimin istatistiksel olarak değerlendirilmesi

Olanzapin	Başlangıç/1.ay son	1.ay son/2.ay son	Başlangıç/2.ay son
Ort.puan	1,17 / 0,67	0,67 / 0,83	1,17 / 0,83
Z	-1,342	-1,000	-1,414
P	0,180	0,317	0,157

Tablo 26: Olanzapin kullanan hastalarda Y-BOCS / Obsesyon alt ölçeği toplam puanlarındaki değişimin istatistiksel olarak değerlendirilmesi

Her üç ilaç grubunda da toplam Y-BOCS / Obsesyon alt ölçeği toplam puanlarında iki aylık izlemde anlamlı fark saptanmadı. Ancak Risperidon kullanan hastalarda iki aylık izlem boyunca anlamlılık düzeyine varmayan bir düşüş görülürken, Klozapin kullanan hasta grubunda ilk ölçümle, birinci ay sonundaki ölçüm arasında anlamlılık düzeyine varmayan bir artış, birinci ayın sonundaki ölçümle ikinci ayın sonundaki ölçüm arasında anlamlılık düzeyine varmayan bir düşüş görüldü. Olanzapin kullanan hasta grubunda ise ilk ölçümle, birinci ayın sonundaki ölçüm arasında anlamlılık düzeyine varmayan bir düşüş ve birinci ayın sonundaki ölçümle, ikinci ayın sonundaki ölçüm arasında anlamlılık düzeyine varmayan bir artış görüldü.

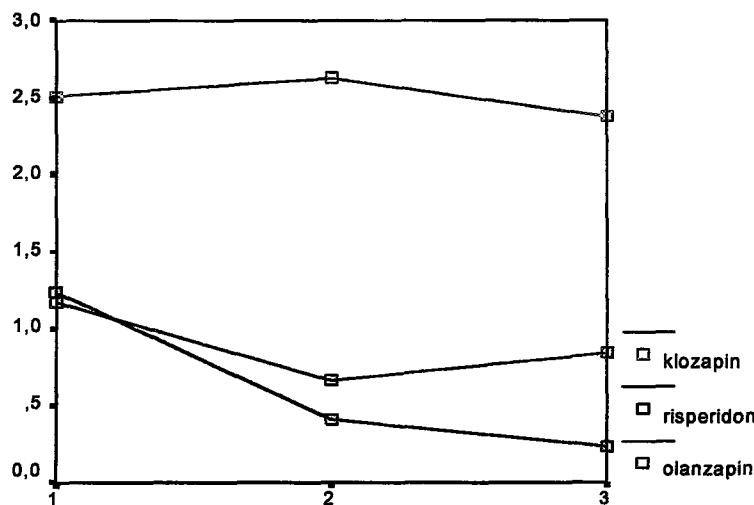
Atipik antipsikotik grubundaki ilaçların (klozapin, risperidon ve olanzapin) obsesif belirtiler üzerindeki etkilerinin karşılaştırılması

Her üç ilaç grubu arasında Y-BOCS / Obsesyon alt ölçeği ortalama toplam puanları yönünden tedavi başlangıcında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($P= 0,490$, $0,966$, $0,552$).

Üç ilaç arasında başlangıçta, birinci ve ikinci ayın sonunda yapılan değerlendirmelerde, Y-BOCS / Obsesyon alt ölçeği toplam puanları yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 27).

	df	F	Sig.
ATİPİK AP* Obsesyonlar	2	1,828	0,179

Tablo 27: Atipik antipsikotik ilaçların obsesif belirtiler üzerindeki etkilerinin istatistiksel olarak karşılaştırılması



Şekil 4: Y-BOCS / Obsesyon alt ölçeği toplam puanlarındaki değişim

Atipik antipsikotik ilaçların (klozapin, risperidon, olanzapin) kendi içinde kompulsif belirtiler üzerindeki etkilerinin değerlendirilmesi

Risperidon	Başlangıç/1.ay son	1.ay son/2.ay son	Başlangıç/2.ay son
Ort.puan	1,24 / 0,53	0,53 / 0,24	1,24 / 0,24
Z	-0,816	-1,289	-1,095
P	0,414	0,197	0,273

Tablo 28: Risperidon kullanan hastalarda Y-BOCS / Kompulsiyon alt ölçeği toplam puanlarındaki değişimin istatistiksel olarak değerlendirilmesi

Klozapin	Başlangıç/1.ay son	1.ay son/2.ay son	Başlangıç/2.ay son
Ort.puan	1,88 / 2,25	2,25 / 1,63	1,88 / 1,63
Z	-0,368	-1,633	0,000
P	0,713	0,102	1,000

Tablo 29: Klozapin kullanan hastalarda Y-BOCS / Kompulsiyon alt ölçeği toplam puanlarındaki değişimin istatistiksel olarak değerlendirilmesi

Olanzapin	Başlangıç/1.ay son	1.ay son/2.ay son	Başlangıç/2.ay son
Ort. Puan	2,17 / 0,83	0,83 / 1,00	2,17 / 1,00
Z	-1,342	-0,447	-0,921
P	0,180	0,655	0,357

Tablo 30: Olanzapin kullanan hastalarda Y-BOCS/Kompulsiyon alt ölçeği toplam puanlarındaki değişimin istatistiksel olarak değerlendirilmesi

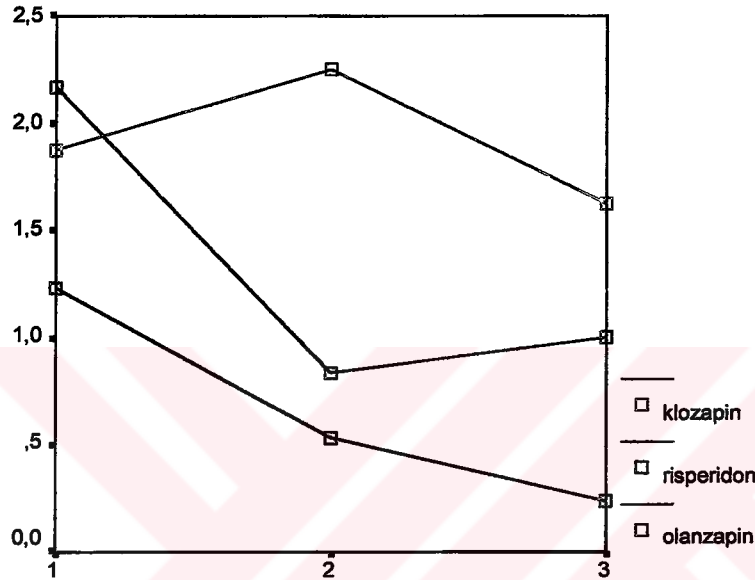
Her üç ilaç grubunda da toplam Y-BOCS / Kompulsiyon alt ölçeği toplam puanlarında iki aylık izlemde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Ancak Risperidon grubunda iki aylık izlem boyunca anlamlılık düzeyine varmayan bir düşüş görülürken, Klozapin grubunda ilk ölçümle birinci ayın sonundaki ölçüm arasında anlamlılık düzeyine varmayan bir, birinci ayın sonundaki ölçümle ikinci ayın sonundaki ölçüm arasında anlamlılık düzeyine varmayan bir düşüş görüldü. Olanzapin grubunda ise, ilk ölçümle birinci ayın sonundaki ölçüm arasında anlamlılık düzeyine varmayan bir düşüş ve birinci ayın sonundaki ölçümle ikinci ayın sonundaki ölçüm arasında anlamlılık düzeyine varmayan bir artış görüldü.

Atipik antipsikotik grubundaki ilaçların (klozapin,risperidon ve olanzapin) kompulsif belirtiler üzerindeki etkilerinin karşılaştırılması

Her üç ilaç grubu arasında Y-BOCS / Kompulsiyon alt ölçeği ortalama toplam puanları yönünden tedavi başlangıcında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,896$, $0,719$, $0,571$). Üç ilaç arasında başlangıçta, birinci ve ikinci ay sonunda yapılan değerlendirmelerde Y-BOCS / Kompulsiyon alt ölçeği toplam puanları yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 31).

	df	F	Sig.
ATIPIK AP* Kompulsiyonlar	2	1,072	0,356

Tablo 31: Atipik antipsikotik ilaçların kompulsif belirtiler üzerindeki etkilerinin istatistiksel olarak karşılaştırılması



Şekil 5: Y-BOCS / Kompulsiyon alt ölçeği toplam puanlarındaki değişim

Atipik antipsikotik ilaçların (klorzapin, risperidon, olanzapin) kendi içinde obsesif-kompulsif belirtiler üzerindeki etkilerinin değerlendirilmesi

Risperidon	Başlangıç/1.ay son	1.ay son/2.ay son	Başlangıç/2.ay son
Ort. Puan	2,47 / 0,94	0,94 / 0,47	2,47 / 0,47
Z	-1,069	-1,289	-1,059
P	0,285	0,195	0,273

Tablo 32: Risperidon kullanan hastalarda Y-BOCS Ölçeği toplam puanlarındaki değişimin istatistiksel olarak değerlendirilmesi

Klorzapin	Başlangıç/1.ay son	1.ay son/2.ay son	Başlangıç/2.ay son
Ort. Puan	4,38 / 4,88	4,88 / 4,00	4,38 / 4,00
Z	-0,365	-1,342	-0,365
P	0,715	0,180	0,715

Tablo 33: Klorzapin kullanan hastalarda Y-BOCS Ölçeği toplam puanlarındaki değişimin istatistiksel olarak değerlendirilmesi

Olanzapin	Başlangıç/1.ay son	1.ay son/2.ay son	Başlangıç/2.ay son
Ort. Puan	3,33 / 1,50	1,50 / 1,83	3,33 / 1,83
Z	-1,604	-0,816	-1,289
P	0,109	0,414	0,197

Tablo 34: Olanzapin kullanan hastalarda Y-BOCS Ölçeği toplam puanlarındaki değişimin istatistiksel olarak değerlendirilmesi

Her üç ilaç grubunda da iki aylık izlemde Y-BOCS toplam puanlarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Ancak Risperidon grubunda iki aylık izlem boyunca anlamlılık düzeyine varmayan bir düşüş görülürken, Klozapin grubunda ilk ölçümle birinci ayın sonundaki ölçüm arasında anlamlılık düzeyine varmayan bir artış ve birinci ayın sonundaki ölçümle, ikinci ayın sonundaki ölçüm arasında anlamlılık düzeyine varmayan bir düşüş görüldü. Olanzapin grubunda ise, ilk ölçümle birinci ayın sonundaki ölçüm arasında anlamlılık düzeyine varmayan bir düşüş görülürken, birinci ayın sonundaki ölçümle ikinci ayın sonundaki ölçüm arasında anlamlılık düzeyine varmayan bir artış görüldü.

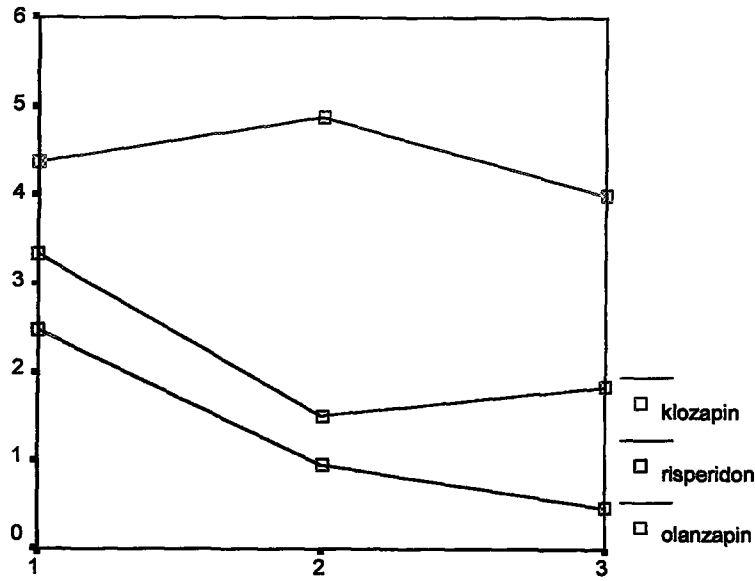
Atipik antipsikotik grubundaki ilaçların (klozapin, risperidon, olanzapin) obsesif ve kompulsif belirtiler üzerindeki etkilerinin karşılaştırılması

Her üç ilaç grubu arasında Y-BOCS Ölçeği ortalama toplam puanları yönünden tedavi başlangıcında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,595, 0,809, 0,787$).

Üç ilaç arasında başlangıçta, birinci ve ikinci ay sonunda yapılan değerlendirmelerde Y-BOCS Ölçeği toplam puanları yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 35).

	df	F	P
ATİPİK AP* Y-BOCS	2	1,450	0,252

Tablo 35: Atipik antipsikotik ilaçların obsesif ve kompulsif belirtiler üzerindeki etkilerinin istatistiksel olarak karşılaştırılması



Şekil 6: Y-BOCS Ölçeği toplam puanlarındaki değişim

Tipik ve atipik antipsikotik gruplarında kullanılan Serotonin Geri alım İnhibitörü ilaç dozunun değerlendirilmesi

Tipik AP Grubu	Ort. doz	t	df	P
Başlangıç	0,000	-	-	-
1. ay sonu	0,000			
1. ay sonu	0,000	-1,000	23	0,328
2. ay sonu	0,833			
Başlangıç	0,000	-1,000	23	0,328
2. ay sonu	0,833			

Tablo 36: Tipik antipsikotik grubunda kullanılan toplam SRI ilaç dozundaki değişimin istatistiksel olarak değerlendirilmesi

Atipik AP Grubu	Ort.doza	t	df	P
Başlangıç	1,8387	-1,985	30	0,056
1. ay sonu	3,7742			
1. ay sonu	3,7742	-1,240	30	0,225
2. ay sonu	4,6935			
Başlangıç	1,8387	-2,187	30	0,037*
2. ay sonu	4,6935			

Tablo 37: Atipik antipsikotik grubunda kullanılan toplam SRI ilaç dozundaki değişimin istatistiksel olarak değerlendirilmesi

Tipik antipsikotik grubunda iki aylık izlem sonucunda kullanılan toplam SRI ilaç dozunda anlamlılık düzeyine varmayan bir artış görüldü. Atipik antipsikotik grubunda ise, iki aylık izlem sonucunda kullanılan toplam SRI ilaç dozunda istatistiksel olarak anlamlı artış görüldü.

Tedavi başlangıcında kullanılan toplam SRI ilaç dozuyla, ikinci ay sonunda kullanılan toplam SRI ilaç dozu arasındaki artış anlamlı olarak saptandı. Tedavi başlangıcında kullanılan toplam SRI ilaç dozuyla, birinci ay sonunda kullanılan toplam SRI ilaç dozu arasında ve birinci ve ikinci ay sonunda kullanılan toplam SRI ilaç dozu arasında anlamlılık düzeyine varmayan artışlar görüldü.

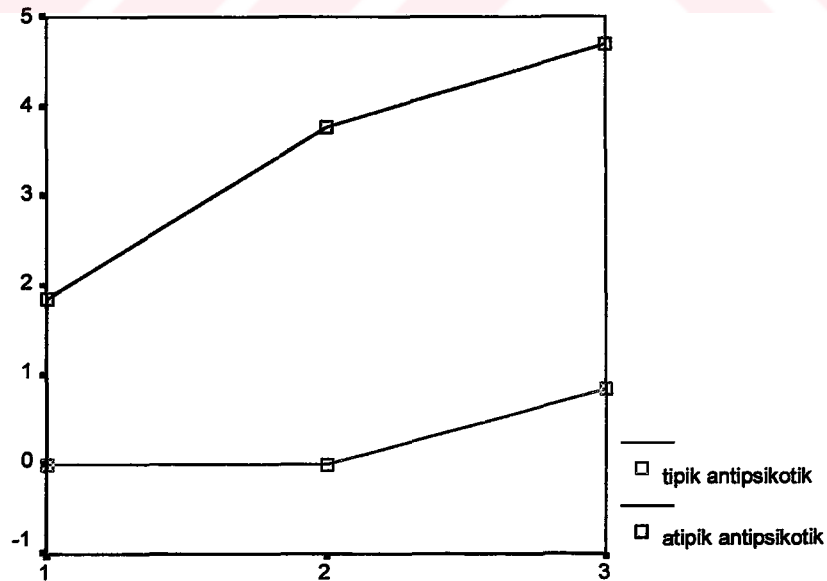
Tipik ve atipik antipsikotik grubunda kullanılan Serotonin Geri alım İnhibitörü ilaç dozunun karşılaştırılması

İki grup arasında başlangıç, birinci ve ikinci ay sonunda yapılan değerlendirmelerde kullanılan toplam Serotonin Geri alım İnhibitörü (SRI) ilaç dozu yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Atipik antipsikotik ilaç grubunda kullanılan SRI toplam dozu anlamlı olarak daha yüksek bulundu

(Tablo 38).

	Df	F	Sig.
AP Grubu* SRIDOZ	1	5,231	0,026*

Tablo 38: Tipik ve atipik antipsikotik grubunun kullanılan toplam SRI ilaç dozu yönünden karşılaştırılması



Şekil 7: Toplam SRI ilaç dozunun değişimi

Tipik ve atipik antipsikotik grubunun kendi içinde depresif belirtiler üzerindeki etkilerinin değerlendirilmesi

Tipik AP Grubu/HDRS	Ort.puan	t	df	P
Başlangıç	11,3	3,997	23	0,001*
1. ay sonu	5,46			
1. ay sonu	5,46	1,857	23	0,076
2. ay sonu	4,46			
Başlangıç	11,3	4,357	23	0,000*
2. ay sonu	4,46			

Tablo 39: Tipik antipsikotik grubunda HDRS toplam puanlarındaki değişimin istatistiksel olarak değerlendirilmesi

Atipik AP Grubu/HDRS	Ort.puan	t	df	P
Başlangıç	12,29	4,374	30	0,000*
1.ay sonu	7,00			
1. ay sonu	7,00	1,423	30	0,165
2. ay sonu	5,58			
Başlangıç	12,29	4,419	30	0,000*
2. ay sonu	5,58			

Tablo 40: Atipik antipsikotik grubunda HDRS toplam puanlarındaki değişimin istatistiksel olarak değerlendirilmesi

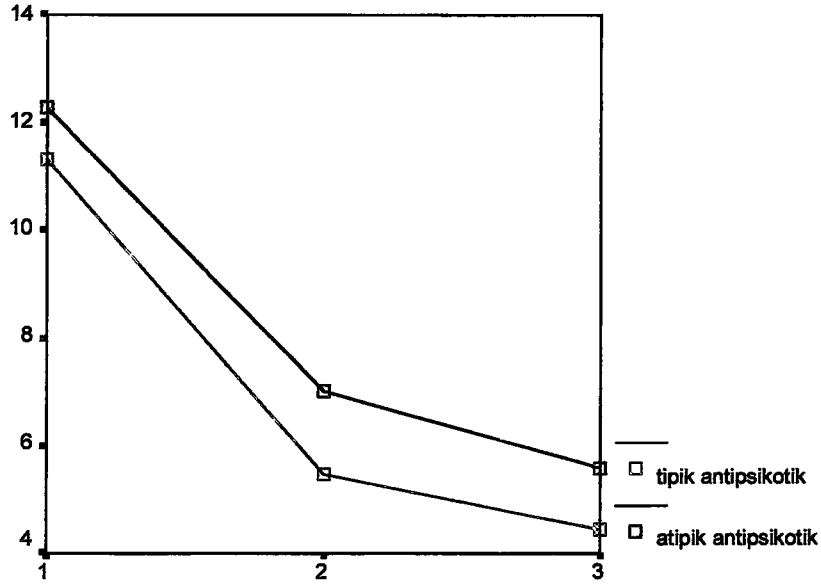
Her iki grupta da HDRS ortalama toplam puanlarında iki aylık izlemde anlamlı düşüş görüldü. Her iki grupta da birinci ay sonundaki ölçümle, ikinci ay sonundaki ölçüm arasındaki düşüş anlamlılık düzeyine varmıyordu .

Tipik ve atipik antipsikotik grubunun depresif belirtiler üzerindeki etkilerinin karşılaştırılması

İki grup arasında başlangıç, birinci ve ikinci ay sonunda yapılan ölçümlerde HDRS (Hamilton Depresyon Ölçeği) toplam puanları yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 41).

	Df	F	Sig.
AP Grubu* HDRS	1	1,036	0,313

Tablo 41: Tipik ve atipik antipsikotik grubunun depresif belirtiler üzerindeki etkilerinin istatistiksel olarak karşılaştırılması



Şekil 8: HDRS toplam puanlarındaki değişim

Tipik ve atipik antipsikotik grubunun kendi içinde bilişsel işlevler üzerindeki etkilerinin değerlendirilmesi

Tipik AP Grubu/KKM	Ort. puan	t	df	P
Başlangıç	49,38	-2,966	23	0,007*
1. ay sonu	52,96			
1. ay sonu	52,96	-1,736	23	0,096
2. ay sonu	53,88			
Başlangıç	49,38	-4,186	23	0,000*
2. ay sonu	53,88			

Tablo 42: Tipik antipsikotik grubunda KKM toplam puanlarındaki değişimin istatistiksel olarak değerlendirilmesi

Atipik AP Grubu/KKM	Ort. puan	t	df	P
Başlangıç	50,81	-2,462	30	0,020*
1. ay sonu	54,55			
1. ay sonu	54,55	-2,438	30	0,021*
2. ay sonu	55,68			
Başlangıç	50,81	-3,289	30	0,003*
2. ay sonu	55,68			

Tablo 43: Atipik antipsikotik grubunda KKM toplam puanlarındaki değişimin istatistiksel olarak değerlendirilmesi

Her iki grupta da KKM toplam puanlarında iki aylık izlemde istatistiksel olarak anlamlı artış saptandı. Tipik antipsikotik grubunda birinci ay sonundaki ölçümle ikinci ay sonundaki ölçüm

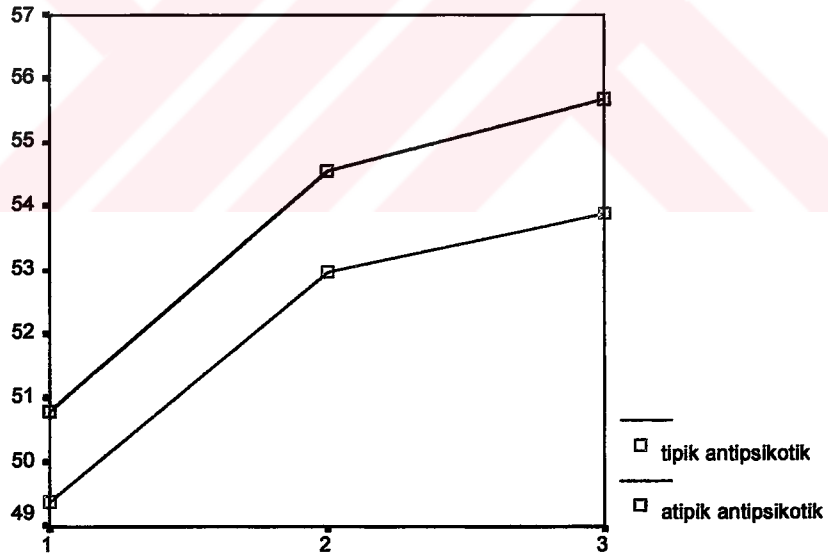
arasındaki artış anlamlılık düzeyinde değildi. Atipik antipsikotik grubunda ise anlamlılık düzeyine varan artış iki aylık izlem boyunca devam etti.

Tipik ve atipik antipsikotik grubunun bilişsel işlevler üzerindeki etkilerinin karşılaştırılması

İki grup arasında başlangıçta, birinci ve ikinci ay sonunda yapılan değerlendirmelerde KKM (Kısa Kognitif Muayene) toplam puanları yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 44).

	df	F	Sig.
AP Grubu* KKM	1	0,510	0,478

Tablo 44: Tipik ve atipik antipsikotik grubunun bilişsel işlevler üzerindeki etkilerinin istatistiksel olarak karşılaştırılması



Şekil 9: KKM toplam puanlarındaki değişim

Tipik ve atipik antipsikotik grubunun kendi içinde pozitif belirtiler üzerindeki etkilerinin değerlendirilmesi

Tipik AP Grubu	Ort.puan	t	df	P
Başlangıç	41,50	4,169	23	0,000*
1. ay sonu	17,79			
1. ay sonu	17,79	1,594	23	0,125
2. ay sonu	14,50			
Başlangıç	41,50	4,606	23	0,000*
2. ay sonu	14,50			

Tablo 45: Tipik antipsikotik grubunda SAPS toplam puanlarındaki değişimin istatistiksel olarak değerlendirilmesi

Atipik AP Grubu	Ort. puan	t	df	P
Başlangıç	41,42	6,165	30	0,000*
1. ay sonu	17,71			
1. ay sonu	17,71	3,591	30	0,001*
2. ay sonu	9,00			
Başlangıç	41,42	6,759	30	0,000*
2. ay sonu	9,00			

Tablo 46: Atipik antipsikotik grubunda SAPS toplam puanlarındaki değişimin istatistiksel olarak değerlendirilmesi

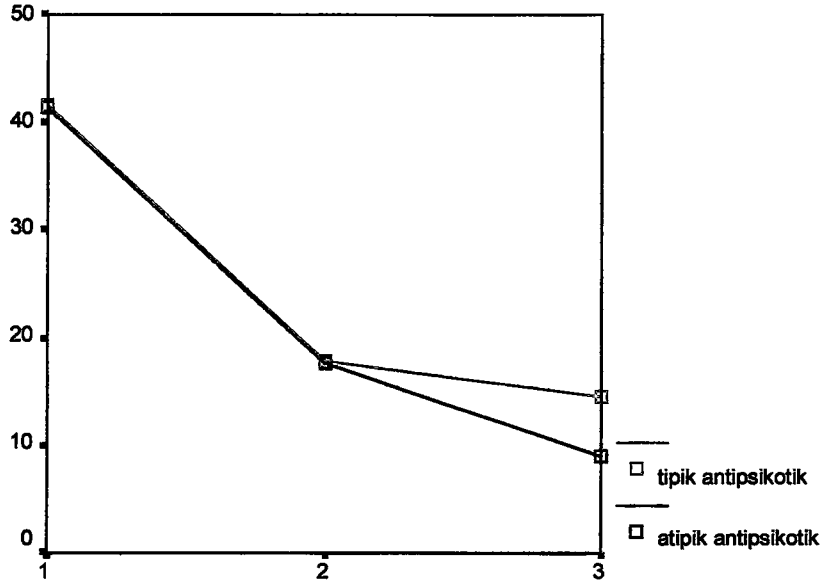
Her iki grupta da SAPS toplam puanlarında iki aylık izlemde anlamlı düşüş görüldü. Atipik antipsikotik grubunda anlamlılık düzeyine varan düşüş tüm izlem boyunca devam ederken, tipik antipsikotik grubunda sadece birinci ayın sonundaki ölçümle, ikinci ayın sonundaki ölçüm arasında anlamlılık düzeyine varmayan bir düşüş görüldü.

Tipik ve atipik antipsikotik grubunun pozitif belirtiler üzerindeki etkilerinin karşılaştırılması

İki grup arasında başlangıç, birinci ay ve ikinci ay sonunda yapılan değerlendirmelerde SAPS (Pozitif Belirtileri Değerlendirme Ölçeği) toplam puanları yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 47).

	df	F	Sig.
AP Grubu*SAPS	1	0,160	0,691

Tablo 47: Tipik ve atipik antipsikotik grubunun pozitif belirtiler üzerindeki etkilerinin istatistiksel olarak karşılaştırılması



Şekil 10: SAPS toplam puanlarındaki değişim

Tipik ve atipik antipsikotik grubunun kendi içinde negatif belirtiler üzerindeki etkilerinin değerlendirilmesi

Tipik AP Grubu	Ort. puan	t	df	P
Başlangıç	33,88	2,597	23	0,016*
1. ay sonu	25,08			
1. ay sonu	25,08	-0,478	23	0,637
2. ay sonu	25,79			
Başlangıç	33,38	2,070	23	0,050*
2. ay sonu	25,79			

Tablo 48: Tipik antipsikotik grubunda SANS toplam puanlarındaki değişimin istatistiksel olarak değerlendirilmesi

Atipik AP Grubu	Ort.puan	t	df	P
Başlangıç	50,55	4,295	30	0,000*
1. ay sonu	37,65			
1. ay sonu	37,65	4,798	30	0,000*
2. ay sonu	29,26			
Başlangıç	50,55	5,889	30	0,000*
2. ay sonu	29,26			

Tablo 49: Atipik antipsikotik grubunda SANS toplam puanlarındaki değişimin istatistiksel olarak değerlendirilmesi

Atipik antipsikotik grubunda SANS toplam puanlarında iki aylık izlem boyunca anlamlı düşme saptandı. Tipik antipsikotik grubunda ise SANS toplam puanlarında ilk ölçümle,

birinci ayın sonundaki ölçüm arasında anlamlı düşme saptanırken, birinci ayın sonundaki ölçümle, ikinci ayın sonundaki ölçüm arasında toplam puanlarda anlamlılık düzeyine varmayan bir artış görüldü.

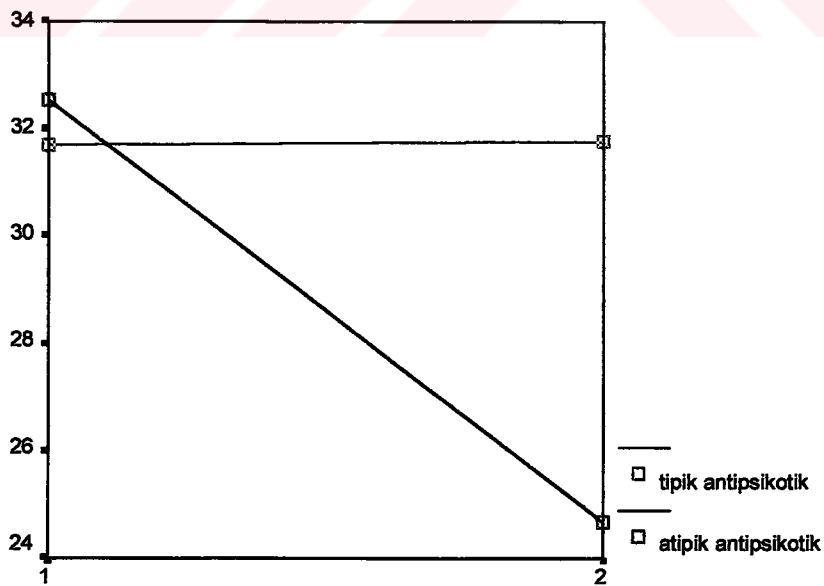
Tipik ve atipik antipsikotik grubunun negatif belirtiler üzerindeki etkilerinin karşılaştırılması

Daha önce yukarıda belirtildiği gibi her iki grup arasında tedavi başlangıcında SANS (Negatif Belirtileri Değerlendirme Ölçeği) toplam puanları yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştı ($p=0,010$). Bu yüzden tekrarlı ölçümler varyans analizi testinde her iki grup arasında anlamlı fark bulunan SANS başlangıç toplam puanı eş değişken (kovariete) olarak değerlendirilmiştir. İki grup arasında birinci ay ve ikinci ay sonunda yapılan değerlendirmelerde SANS toplam puanları yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır

(Tablo 50).

	df	F	Sig.
AP Grubu*SANS	1	0,496	0,485

Tablo 50: Tipik ve atipik antipsikotik grubunun negatif belirtiler üzerindeki etkilerinin istatistiksel olarak karşılaştırılması



Şekil 11: SANS toplam puanlarındaki değişim

Tipik ve atipik antipsikotik gruplarında kullanılan antipsikotik ilaç dozunun değerlendirilmesi

Tipik AP Grubu	Ort.doç	t	df	P
Başlangıç	265,4167	0,652	23	0,521
1. ay sonu	248,7500			
1. ay sonu	248,7500	1,304	23	0,205
2. ay sonu	231,0417			
Başlangıç	265,4167	1,263	23	0,219
2. ay sonu	231,0417			

Tablo 51: Tipik antipsikotik grubunda kullanılan toplam antipsikotik ilaç dozundaki değişimin istatistiksel olarak değerlendirilmesi

Atipik AP Grubu	Ort. doz	t	df	P
Başlangıç	260,2581	-4,455	30	0,000*
1. ay sonu	419,3226			
1. ay sonu	419,3226	-0,423	30	0,673
2. ay sonu	431,4032			
Başlangıç	260,2581	-4,575	30	0,000*
2. ay sonu	431,4032			

Tablo 52: Atipik antipsikotik grubunda kullanılan toplam antipsikotik ilaç dozundaki değişimin istatistiksel olarak değerlendirilmesi

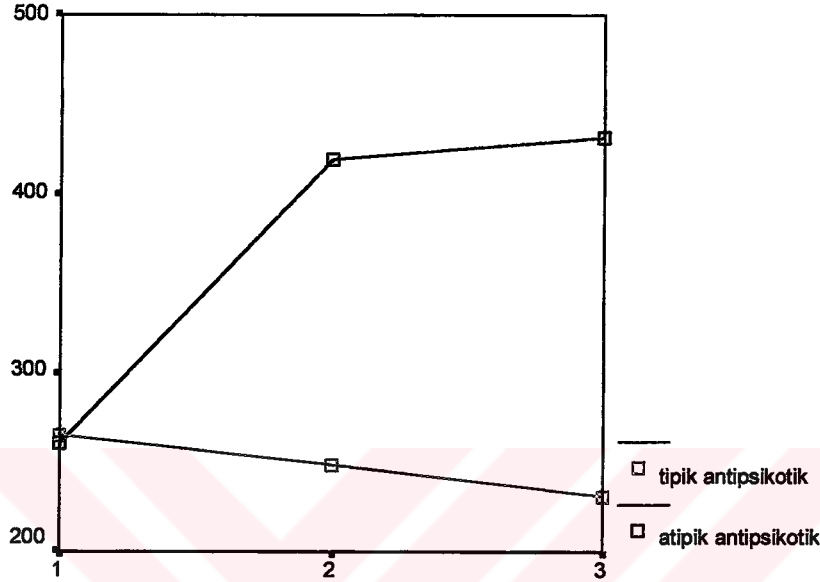
Tipik antipsikotik grubunda iki aylık izlem boyunca kullanılan toplam antipsikotik ilaç dozunda anlamlılık düzeyine varmayan bir düşüş görülürken, atipik antipsikotik grubunda iki aylık izlem sonucunda kullanılan toplam antipsikotik ilaç dozunda istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptandı. Atipik antipsikotik grubunda tedavi başlangıcında kullanılan toplam antipsikotik ilaç dozuyla, birinci ay sonundaki toplam antipsikotik ilaç dozu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir artış görülürken, birinci ay sonundaki toplam antipsikotik ilaç dozuyla, ikinci ay sonundaki toplam antipsikotik ilaç dozu arasında anlamlılık düzeyine varmayan bir artış görüldü.

Tipik ve atipik antipsikotik grubunda kullanılan antipsikotik ilaç dozunun karşılaştırılması

İki grup arasında başlangıç, birinci ve ikinci ay sonunda yapılan değerlendirmelerde toplam antipsikotik ilaç dozu (APDOZ) yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Atipik antipsikotik grubunda kullanılan toplam antipsikotik ilaç dozu anlamlı olarak daha yüksek bulundu (Tablo 53).

	df	F	Sig
AP Grubu*	1	6,667	0,013*
Antipsikotik Doz			

Tablo 53: Tipik ve atipik antipsikotik grubunun toplam antipsikotik ilaç dozu yönünden istatistiksel olarak karşılaştırılması



Şekil 12: Toplam antipsikotik ilaç dozlarındaki değişim

Tipik ve atipik antipsikotik gruplarında kullanılan antikolinergik ilaç dozunun değerlendirilmesi

Tipik AP Grubu	Ort. doz	t	df	P
Başlangıç	2,1875	-2,422	23	0,024*
1. ay sonu	3,0208			
1. ay sonu	3,0208	-1,742	23	0,095
2. ay sonu	3,4167			
Başlangıç	2,1875	-2,948	23	0,007*
2. ay sonu	3,4167			

Tablo 54: Tipik antipsikotik grubunda kullanılan toplam antikolinergik dozundaki değişimin istatistiksel olarak değerlendirilmesi

Atipik AP Grubu	Ort. doz	t	df	P
Başlangıç	1,5484	0,751	30	0,459
1. ay sonu	1,2903			
1. ay sonu	1,2903	0,516	30	0,610
2. ay sonu	1,1935			
Başlangıç	1,5484	1,076	30	0,290
2. ay sonu	1,1935			

Tablo 55: Atipik antipsikotik grubunda kullanılan toplam antikolinergik dozundaki değişimin istatistiksel olarak değerlendirilmesi

Tipik antipsikotik grubunda iki aylık izlem sonucunda kullanılan toplam antikolinergik ilaç dozu yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptandı. Özellikle tedavi başlangıcında kullanılan toplam antikolinergik ilaç dozuyla, birinci ay sonundaki toplam antikolinergik ilaç dozu arasında istatistiksel olarak anlamlı artış görüldü. Birinci ay sonundaki toplam antikolinergik ilaç dozuyla, ikinci ay sonundaki toplam antikolinergik ilaç dozu arasında anlamlılık düzeyine varmayan bir artış görüldü.

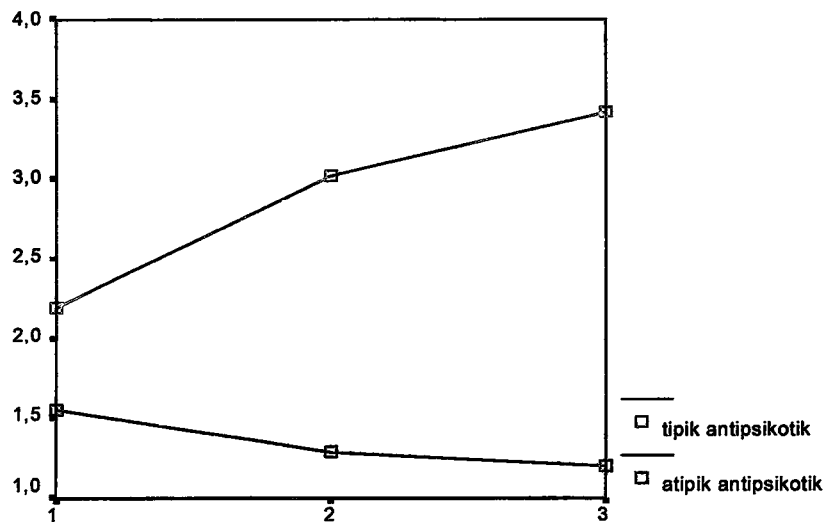
Atipik antipsikotik grubunda ise iki aylık izlem boyunca toplam antikolinergik ilaç dozunda anlamlılık düzeyine varmayan bir düşüş görüldü.

Tipik ve atipik antipsikotik grubunda kullanılan antikolinergik ilaç dozunun karşılaştırılması

İki grup arasında başlangıç, birinci ve ikinci ay sonunda yapılan değerlendirmelerde kullanılan toplam antikolinergik ilaç dozu (AKDOZ) yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Tipik antipsikotik grubunda kullanılan toplam antikolinergik ilaç dozu anlamlı olarak daha yüksek bulundu (Tablo 56).

	df	F	Sig.
AP Grubu* Antikolinergik Doz	1	9,320	0,004*

Tablo 56: Tipik ve atipik antipsikotik grubunun kullanılan toplam antikolinergik ilaç dozu yönünden istatistiksel olarak karşılaştırılması



Şekil 13: Toplam antikolinergik ilaç dozlarındaki değişim

Tipik ve atipik antipsikotik gruplarında kullanılan benzodiazepin ilaç dozunun değerlendirilmesi

Tipik AP Grubu	Ort.doç	t	df	P
Başlangıç	0,2500	-1,366	23	0,185
1. ay sonu	0,8750			
1. ay sonu	0,8750	1,000	23	0,328
2. ay sonu	0,6667			
Başlangıç	0,2500	-1,000	23	0,328
2. ay sonu	0,6667			

Tablo 57: Tipik antipsikotik grubunda kullanılan toplam benzodiazepin ilaç dozundaki değişimin istatistiksel olarak değerlendirilmesi

Atipik AP Grubu	Ort. doz	t	df	p
Başlangıç	3,0806	0,892	30	0,380
1. ay sonu	2,5806			
1. ay sonu	2,5806	1,297	30	0,204
2. ay sonu	0,8065			
Başlangıç	3,0806	1,651	30	0,109
2. ay sonu	0,8065			

Tablo 58: Atipik antipsikotik grubunda kullanılan toplam benzodiazepin ilaç dozundaki değişimin istatistiksel olarak değerlendirilmesi

Her iki grupta da iki aylık izlem boyunca, kullanılan toplam benzodiazepin ilaç dozu yönünden anlamlı fark olmadı. Tipik antipsikotik grubunda tedavi başlangıcında kullanılan toplam benzodiazepin ilaç dozuyla, birinci ayın sonunda kullanılan toplam benzodiazepin ilaç dozu arasında anlamlılık düzeyine varmayan bir artış görülürken, birinci ayın sonunda kullanılan toplam benzodiazepin ilaç dozuyla, ikinci ayın sonunda kullanılan toplam benzodiazepin ilaç dozu arasında anlamlılık düzeyine varmayan bir düşüş görüldü.

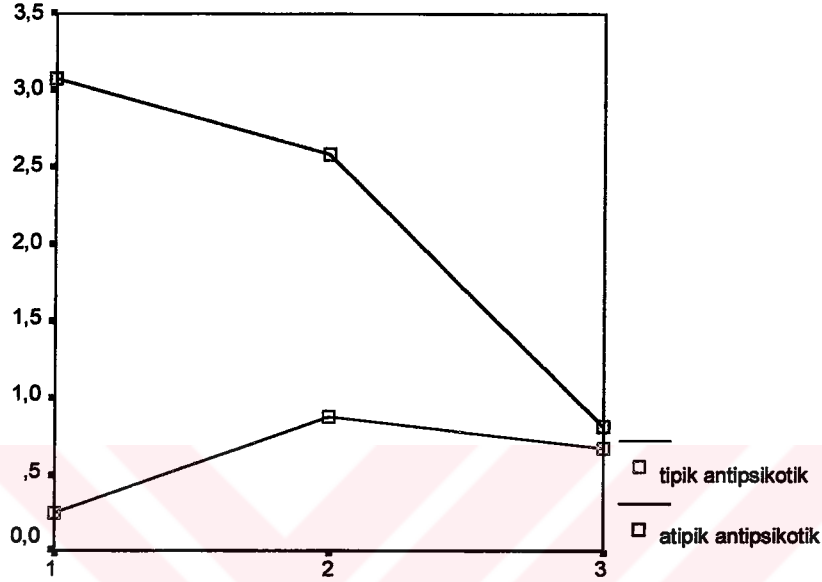
Atipik antipsikotik grubunda ise, iki aylık izlem boyunca kullanılan toplam benzodiazepin ilaç dozunda anlamlılık düzeyine varmayan bir düşüş görüldü.

Tipik ve atipik antipsikotik grubunda kullanılan benzodiazepin ilaç dozunun karşılaştırılması

İki grup arasında başlangıç, birinci ve ikinci ay sonunda yapılan değerlendirmelerde kullanılan toplam benzodiazepin ilaç dozu (BZDDOZ) yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 59).

	df	F	Sig.
AP Grubu* Benzodiazepin Doz	1	1,733	0,194

Tablo 59: Tipik ve atipik antipsikotik grubunun kullanılan toplam benzodiazepin ilaç dozu yönünden istatistiksel olarak karşılaştırılması



Şekil 14: Toplam benzodiazepin ilaç dozlarındaki değişim

Obsesif-kompulsif belirtilerle antipsikotik ilaç dozu arasındaki ilişkiler

Tipik antipsikotik grubunda tedavi başlangıcında, birinci ay ve ikinci ay sonunda yapılan değerlendirmelerde obsesif-kompulsif belirtilerle (Y-BOCS), antipsikotik ilaç dozu (APDOZ) arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p_1=0,853$, $p_2=0,594$, $p_3=0,859$).

Atipik antipsikotik grubunda tedavi başlangıcında, birinci ay ve ikinci ay sonunda yapılan değerlendirmelerde obsesif-kompulsif belirtilerle (Y-BOCS), antipsikotik ilaç (APDOZ) dozu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p_1=0,856$, $p_2=0,207$, $p_3=0,732$).

Obsesif-kompulsif belirtilerle Serotonin Geri alım İnhibitörü (SRI) ilaç dozu arasındaki ilişkiler

Tipik antipsikotik grubunda tedavi başlangıcında, birinci ay ve ikinci ay sonunda yapılan değerlendirmelerde obsesif-kompulsif belirtilerle (Y-BOCS), Serotonin Geri alım İnhibitörü (SRI) ilaç dozu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p_1=-$, $p_2=-$, $p_3=0,637$).

Atipik antipsikotik grubunda tedavi başlangıcında, birinci ay ve ikinci ay sonunda yapılan değerlendirmelerde obsesif-kompulsif belirtilerle (Y-BOCS), Serotonin Geri alım İnhibitörü (SRI) ilaç dozu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p_1=0,505$, $p_2=0,911$, $p_3=0,318$).

Obsesif-kompulsif belirtilerle, depresif belirtiler arasındaki ilişkiler

Tipik antipsikotik grubunda tedavi başlangıcında, birinci ay ve ikinci ay sonunda yapılan değerlendirmelerde obsesif-kompulsif belirtilerle (Y-BOCS), depresif belirtiler (HDRS) arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p_1=0,096$, $p_2=0,740$, $p_3=0,761$).

Atipik antipsikotik grubunda tedavi başlangıcında, birinci ay ve ikinci ay sonunda yapılan değerlendirmelerde obsesif-kompulsif belirtilerle (Y-BOCS), depresif belirtiler (HDRS) arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p_1=0,361$, $p_2=0,732$, $p_3=0,733$).

Serotonin Geri alım İnhibitörü (SRI) ilaç dozuyla, depresif belirtiler arasındaki ilişkiler

Tipik antipsikotik grubunda tedavi başlangıcında ve birinci ay sonunda Serotonin Geri alım İnhibitörü (SRI) ilaç kullanan hiçbir hasta yoktu. İkinci ay sonunda yapılan değerlendirmede ise SRI ilaç dozuyla, depresif belirtiler (HDRS) arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı ($p_3=0,036^*$)

Atipik antipsikotik grubunda tedavi başlangıcında, birinci ay ve ikinci ay sonunda yapılan değerlendirmelerde SRI ilaç dozuyla, depresif belirtiler (HDRS) arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p_1=0,361$, $p_2=0,722$, $p_3=0,815$).

Serotonin Geri alım İnhibitörü (SRI) ilaç dozuyla, negatif belirtiler arasındaki ilişkiler

Tipik antipsikotik grubunda tedavi başlangıcında ve birinci ay sonunda SRI ilaç kullanan hiçbir hasta yoktu. İkinci ay sonunda yapılan değerlendirmede ise SRI ilaç dozuyla, negatif belirtiler (SANS) arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p_3=0,569$).

Atipik antipsikotik grubunda tedavi başlangıcında, birinci ay ve ikinci ay sonunda yapılan değerlendirmelerde SRI ilaç dozuyla, negatif belirtiler (SANS) arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p_1=0,562$, $p_2=0,711$, $p_3=0,692$).

15- Tipik antipsikotik grubunda aralarında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunan değişkenler

İki aylık izlem boyunca tüm ölçümlerde depresif belirtilerle (HDRS), pozitif psikotik belirtiler (SAPS) arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı ($p_1=0,000$, $p_2=0,010$, $p_3=0,011$).

İki aylık izlem boyunca tüm ölçümlerde bilişsel işlevlerle (KKM), pozitif psikotik belirtiler (SAPS) arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı ($p_1=0,041$, $p_2=0,030$, $p_3=0,022$).

İki aylık izlem boyunca tüm ölçümlerde bilişsel işlevlerle (KKM), negatif belirtiler (SANS) arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı ($p_1=0,020$, $p_2=0,002$, $p_3=0,003$).

Birinci ve ikinci ay sonundaki ölçümlerde depresif belirtilerle (HDRS), negatif belirtiler (SANS) arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı ($p_2=0,019$, $p_3=0,000$).

Birinci ve ikinci ay sonundaki ölçümlerde pozitif psikotik belirtilerle (SAPS), negatif belirtiler (SANS) arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı ($p_2=0,000$, $p_3=0,001$).

İlk ölçümde obsesif-kompulsif belirtilerle (Y-BOCS), benzodiazepin ilaç dozu (BZDDOZ) arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı ($p=0,000$).

İkinci ay sonundaki ölçümde depresif belirtilerle (HDRS), Serotonin Geri alım İnhibitörü (SRI) ilaç dozu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı ($p=0,036$).

16- Atipik antipsikotik grubunda aralarında anlamlı ilişki bulunan değişkenler

İki aylık izlem boyunca tüm ölçümlerde depresif belirtilerle (HDRS), negatif belirtiler (SANS) arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı ($p_1=0,029$, $p_2=0,000$, $p_3=0,000$).

İki aylık izlem boyunca tüm ölçümlerde bilişsel işlevlerle (KKM), negatif belirtiler (SANS) arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı ($p_1=0,004$, $p_2=0,011$, $p_3=0,011$).

İlk ve birinci ay sonundaki ölçümlerde depresif belirtilerle (HDRS), pozitif psikotik belirtiler (SAPS) arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı ($p_1=0,002$, $p_2=0,004$).

Birinci ve ikinci ay sonundaki ölçümlerde pozitif psikotik belirtilerle (SAPS), negatif belirtiler (SANS) arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı ($p_2=0,016$, $p_3=0,018$).

İlk ölçümde obsesif-kompulsif belirtilerle (Y-BOCS), depresif belirtiler (HDRS) arasında anlamlı ilişki saptandı ($p_1=0,050$).

Birinci ayın sonundaki ölçümde antipsikotik ilaç dozuyla (APDOZ), negatif belirtiler (SANS) ve pozitif psikotik belirtiler (SAPS) arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı ($p_2=0,019$, $p_2=0,008$).

Birinci ayın sonundaki ölçümde antikolinergik ilaç dozuyla (AKDOZ), negatif belirtiler (SANS) ve depresif belirtiler (HDRS) arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı ($p_2=0,040$, $p_2=0,002$).

İkinci ayın sonundaki ölçümde antipsikotik ilaç dozuyla (APDOZ), benzodiazepin ilaç dozu (BZDDOZ) arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı ($p_3=0,000$).

TARTIŞMA

Bu çalışmada şizofrenik bozukluk tanılı hastalarda atipik antipsikotik ilaçların (Risperidon, Klozapin ve Olanzapin) obsesif-kompulsif belirtilerin ortaya çıkmasına veya daha önceden var olan obsesif-kompulsif belirtilerin şiddetlenmesine neden olup olmadığı birincil amaç olarak araştırıldı. Bu arada atipik antipsikotik ilaçlar, çalışmada kontrol grubu olarak alınan tipik antipsikotik ilaçlarla depresif belirtiler ve bilişsel işlevler üzerine etkileri yönünden de karşılaştırıldı.

Atipik antipsikotik tedavisi sonucu şizofrenik bozukluklu hastalarda obsesif-kompulsif belirtiler ortaya çıktığını veya daha önceden var olan obsesif-kompulsif belirtilerin şiddetlendiğini bildiren literatürde çok sayıda olgu bildirimleri vardır (Levin 1996, Poyurovsky 1996). Bu olgu bildirimleri yukarıda tablo 1, tablo 2 ve tablo 3' de özetlenmiştir.

Bu konuyla ilgili az sayıdaki çalışmada ise değişik sonuçlar elde edilmiştir. Literatürde bu konuyla ilgili olarak klozapinle iki geriye-dönük ve olanzapinle bir ileriye-yönelik çalışma vardır.

Çalışmamıza, ülkemizde piyasada bulunan ve göreceli olarak yüksek 5-HT₂ antagonizması yapan ve literatürde obsesif-kompulsif belirtilerin ortaya çıkmasına veya daha önceden var olan obsesif-kompulsif belirtilerin şiddetlenmesine yol açtığı bildirilen üç atipik antipsikotik ilaç (klozapin, risperidon, olanzapin) alınmıştır. Çalışmanın süresi ileriye yönelik, 8 hafta olarak planlanmıştır.

Literatürde bu konuyla ilgili çalışmaların ikisi geriye-dönük çalışmalardır ve olanzapinle plasebonun karşılaştırıldığı bir çalışmanın süresi ise 6 hafta olarak belirlenmiştir (Baker 1996). Literatürdeki olgu bildirimlerinde ise özellikle klozapinle tedavi başlangıcı ile obsesif-kompulsif belirtilerin ortaya çıkışı arasındaki süre daha uzundur. Bu süre şimdiye kadar yayınlanan olgu bildirimlerinde bir ay ile bir yıl arasında değişmektedir (Mahendran 1999). Bunun nedeni klozapinin ağır sedatif ve antikolinerjik yan etkilerinden dolayı hastalara daha düşük dozlarda ve dozun yavaş yavaş arttırılarak verilmesi olabileceği düşünülmüştür. Risperidon ve olanzapinle ise tedaviye başlangıç dozuyla, terapötik doz aynıdır ve dozlar daha hızlı yükseltilebilir. Bu yüzden risperidon ve olanzapinle obsesif-kompulsif belirtilerin ortaya çıkması veya daha önceden var olan belirtilerin şiddetlenmesi daha kısa sürede olabilmektedir (Mahendran 1999). Çalışmamızın süresinin görece kısa tutulması bu çalışmanın kısıtlılıklarından biridir. Bu konuda daha uzun süreli izlem çalışmalarının yapılması gerektiğini düşünüyoruz.

Çalışmamızın sonuçlarına göre iki grup arasında sosyoekonomik durum yönünden anlamlı fark saptanmıştır. Her iki grup arasında sosyoekonomik durum yönünden anlamlı fark

olması, atipik antipsikotik ilaçların tedavi maliyetinin yüksek olması dolayısıyla, klinisyenler tarafından daha üst sosyo-ekonomik düzeydeki hastalara bu ilaçların başlandığını gösteriyor olabilir.

Her iki grup arasında tedavi başlangıcında Negatif Belirtileri Değerlendirme Ölçeği (SANS) puanları yönünden de anlamlı fark olduğu saptanmıştır. Bu durum da, atipik antipsikotik ilaçların kronik, negatif belirtileri daha baskın olan hasta grubunda klinisyenler tarafından tercih edildiğini ve tedaviye bu ilaçlarla başlandığını gösteriyor olabilir.

Her iki grup arasında öyküde obsesif-kompulsif belirtilerin varlığı yönünden anlamlı fark saptanmamıştır. Şizofrenik bozukluğun yanısıra OKB'u veya şizofrenik bozukluğun bir parçası olarak obsesif-kompulsif belirtileri olan hastalarda atipik antipsikotik ilaç kullanımına bağlı obsesif-kompulsif belirtilerin ortaya çıkmasının veya daha önceden var olan belirtilerin şiddetlenmesinin biyolojik bir yatkınlık nedeniyle olabileceği ve bu hasta grubunun özellikle risk altında olduğu bildirilmiştir (Mahendran 1999, Remington 1994, Patil 1992, Morrison 1998). Bu açıdan iki grup arasında anlamlı fark olmaması önemlidir.

Her iki grup arasında obsesyon ve kompulsiyonlar puanlarında ayrı ayrı, ya da obsesyon ve kompulsiyonların toplam puanları yönünden anlamlı fark saptanmadı. Ancak atipik antipsikotik grubunda iki aylık izlem boyunca bu puanlarda anlamlı olmayan bir düşme saptandı. Tipik antipsikotik grubunda ise kompulsiyonlar aynı kalırken, obsesyonlarda ve sonuçta obsesyon ve kompulsiyonların toplam puanlarında anlamlı olmayan artış saptandı. Bu sonucun literatürdeki olgu bildirimlerinden farklı olduğu görülmektedir (Tablo 1, 2, 3). Literatürde bu konuyla ilgili olarak yapılan çalışmalara baktığımızda ise sonuçlar şöyledir:

Baker ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada klozapinle tedavi edilen 49 hasta gözden geçirildiğinde, 5 hastada obsesif-kompulsif belirtilerin ortaya çıktığı veya daha önceden var olan obsesif-kompulsif belirtilerin şiddetlendiği saptanmıştır (Baker 1992).

Ghaemi ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada klozapin kullanan ve rastgele seçilen 142 hastanın hastane kayıtları geriye-dönük olarak gözden geçirildiğinde, klozapin tedavisi sonucu obsesif-kompulsif belirtiler ortaya çıkan veya daha önceden varolan belirtileri kötüleşen hiçbir hastaya rastlanmamıştır (Ghaemi 1995).

Baker ve ark.'nın yaptığı bir başka çalışmada 25 şizofrenik bozukluklu hastada, olanzapinin iki farklı dozu ve plasebo 6 haftalık tedavi sonucunda obsesif-kompulsif belirtilere yol açmaları yönünden karşılaştırılmıştır. Çalışma sonucunda farklı olanzapin dozları ve plasebo arasında obsesif-kompulsif belirtilerin sıklığı ve şiddeti bakımından anlamlı fark saptanmamıştır (Baker 1996).

Çalışmamızın sonuçları, Ghaemi ve ark. (1995) ve Baker ve ark. (1996) yaptığı çalışmaların sonuçlarıyla uyumlu olarak görünmektedir.

Atipik antipsikotik grubundaki üç ilaç kendi aralarında obsesyon ve kompulsiyonların görülme sıklığı yönünden karşılaştırıldığında ise, tüm atipik antipsikotik grubuyla elde edilen sonuçlara biraz daha dikkat edilmesi gerektiği ortaya çıkmaktadır. Risperidon, klozapin ve olanzapin arasında obsesyon ve kompulsiyonların görülme sıklığı bakımından iki aylık izlem boyunca istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Risperidon kullanan hastalarda iki aylık izlem boyunca tüm ölçümler arasında anlamlı olmayan düşme görülürken, klozapin ve olanzapin kullanan hastalarda ilk ölçümle, ikinci ay sonundaki ölçüm arasında anlamlı olmayan bir düşme görüldü. Ancak klozapin kullanan hastalarda tüm ölçeğin ve alt ölçeklerin toplam puanlarında ilk ölçümle, birinci ay sonundaki ölçüm arasında anlamlı olmayan bir artış ve olanzapin kullanan hastalarda da birinci ay sonundaki ölçümle, ikinci ay sonundaki ölçüm arasında anlamlı olmayan bir artış görüldü.

Tüm atipik antipsikotik grubundaki hastaların yarısından fazlasını (17/31) risperidon kullanan hastalar oluşturmaktadır. Literatürde bildirilen olgu bildirimlerinde ise risperidon kullanan hastalar, özellikle klozapin kullanan hastalardan daha az sayıdadır. Risperidonun özellikle doz artışıyla bağlantılı olarak daha da artan dopamin reseptör blokajıyla klozapine görece daha az oranda obsesif-kompulsif belirtilerin ortaya çıkmasına neden olduğu düşünülmektedir. Santral sinir sisteminde serotonerjik sistem ile dopaminerjik sistem arasında güçlü bağlar bulunmaktadır ve 5-HT₂ reseptörleri dorsal raphe çekirdeği ile substantia nigra arasındaki iletme aracılık eder. 5-HT₂ antagonizması dopaminerjik sistemin dezinhibisyonuna neden olur ve özellikle striatumda dopaminerjik sistemin hiperaktif hale gelmesi obsesif-kompulsif belirtilerin ortaya çıkışına neden olabilir (Biondi 1999, Remington 1994). Risperidon olasılıkla doz artışıyla bağlantılı olarak görece daha yüksek oranda dopamin reseptör blokajına neden olmasıyla, daha az oranda obsesif-kompulsif belirtiler ortaya çıkmasına veya daha önceden var olan belirtilerin şiddetlenmesine neden olmaktadır.

Bunun dışında literatürdeki olgu bildirimlerinde şizofrenik bozukluklu hastalarda ortaya çıkan obsesif-kompulsif belirtilerin SRI'ne (Serotonin Reuptake İnhibitor) yanıt verdiği belirtilmiştir. Çalışmamızda da SRI dozu yönünden tipik antipsikotik grubuyla, atipik antipsikotik grubu arasında anlamlı fark saptanmıştır. Atipik antipsikotik grubunda iki aylık izlem boyunca SRI dozu yönünden anlamlı artış görülmüştür. Bu artışın da, atipik antipsikotik grubundaki hastalarda obsesif-kompulsif belirtilerin ortaya çıkmasını önlediği veya varolan belirtilerin şiddetini azalttığı düşünülebilir. Özellikle obsesif-kompulsif belirtilerin şiddeti

yönünden daha yüksek puanlar görülen klozapinle tedavi gören hastaların yarıya yakınında SRI'nin kullanılmış olması dikkat çekicidir

Sonuç olarak bu çalışmada atipik antipsikotik grubundaki hastalarda daha çok risperidonun kullanılması; yanı sıra bu grupta SRI'nin daha yüksek dozlarda kullanılmış olmasının, obsesyon ve kompulsiyonlardaki anlamlı olmayan düşmeye katkıda bulunabileceği düşünülebilir.

Atipik antipsikotik grubunda tedavi başlangıcında obsesif-kompulsif belirtilerle, depresif belirtiler arasında anlamlı ilişki olduğu saptanmıştır ($p=0,050$). Bu anlamlı ilişki de atipik antipsikotik grubundaki hastalarda tedavi başlangıcı sırasında obsesif-kompulsif belirtilere ikincil olarak da depresif belirtilerin görülebileceği şeklinde değerlendirilebilir. Çünkü şizofrenik bozukluklu hastalarda obsesif-kompulsif belirtiler hastayı daha da yetersizleştirmekte ve anksiyeteye yol açmaktadır.

Bilişsel İşlevler

Çalışma sonucunda her iki grup arasında bilişsel işlevlerdeki düzelme yönünden anlamlı fark saptanmamıştır. Her iki grupta da iki aylık tedavi sonucunda bilişsel işlevlerde anlamlı bir düzelme görülmüştür. Atipik antipsikotiklerin bilişsel işlevler üzerine tipik antipsikotiklere göre daha etkili olduğunu bildiren çalışmalar bulunmakla birlikte, böyle bir etki saptamayan çalışmalar da mevcuttur (Ganguli 1998). Atipik antipsikotiklerin bilişsel işlevleri olumlu etkilediğine dair daha fazla sayıda çalışma mevcutken (Meltzer 1999, Hagger 1993), tipik antipsikotikler için sonuçlar daha çelişkilidir (Borison 1996, Mortimer 1997). Atipik antipsikotiklerin bilişsel işlevler üzerindeki olası olumlu etkileri daha uzun dönemde ortaya çıkıyor olabilir.

Çalışmamızda tipik antipsikotik grubunda bilişsel işlevlerdeki düzelme hem negatif hem de pozitif belirtilerdeki düzelmeye anlamlı olarak ilişkili bulunurken, atipik antipsikotik grubunda ise bilişsel işlevlerdeki düzelme sadece negatif belirtilerdeki düzelmeye ilişkili bulunmuştur. Antipsikotik tedaviyle pozitif ve negatif belirtilerdeki düzelme, hastalardaki bilişsel işlevlerde de düzelmeye neden olmaktadır. Bu konuyla ilgili olarak literatürde çelişkili çalışmalar bulunmaktadır. Uzun süre, şizofrenide bilişsel işlevlerdeki bozukluklara varılanların, paranoid sanrılardan kaynaklanan anksiyetenin, motivasyon eksikliğinin neden olabileceği öne sürülmüştür (Galletly, 1997). Ancak birçok çalışmada antipsikotik tedaviyle psikotik belirtilerde önemli derecede düzelme olduğu halde, çoğu bilişsel işlevdeki bozukluğun görece değişmeden kaldığı görülmüştür. Bu durum bilişsel işlevlerdeki bozuklukların psikotik belirtilere ikincil olmadığını, şizofreni psikopatolojisiyle doğrudan ilişkili olduğunu düşündürmektedir (Weinberger 1997, Stipp 1996, Rossi 1997).

Sonuç olarak, çalışmamızda atipik ve tipik antipsikotik ilaçların bilişsel işlevlerde anlamlı oranda düzelmeye neden olduğu bulunmuştur. Ancak yine de hangi faktörlerin bilişsel işlevler üzerinde etkili olduğunun saptanması gereklidir. Örneğin; cinsiyet, yaş, hastalığın süresi, eşlik eden tedaviler, psikopatolojideki değişiklikler, antipsikotiklere direnç durumu gibi faktörlerin şizofrenik bozukluklu hastalarda bilişsel işlevleri nasıl etkilediği tam olarak bilinmemektedir. Tüm bu konularla ilgili olarak geniş klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Depresif belirtiler

Çalışma sonucunda iki grup arasında depresif belirtilerdeki düzelme yönünden anlamlı fark saptanmamıştır. Hem tipik hem de atipik antipsikotik grubunda iki aylık tedavi sonucunda depresif belirtilerde anlamlı azalma saptanmıştır.

Tipik antipsikotik grubunda depresif belirtilerle, pozitif psikotik belirtiler arasındaki ilişki tüm ölçümlerde anlamlı olarak bulunmuştur. Yine bu grupta birinci ve ikinci ay sonundaki ölçümlerde, depresif belirtiler ile, negatif belirtiler arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. İkinci ay sonundaki ölçümde ise depresif belirtilerle, SRI dozu arasında anlamlı ilişki bulunmuştur.

Atipik antipsikotik grubunda depresif belirtilerle, negatif belirtiler arasındaki ilişki tüm ölçümlerde anlamlı bulunmuştur. Yine bu grupta ilk ve birinci ay sonundaki ölçümlerde depresif belirtilerle, pozitif psikotik belirtiler arasında anlamlı ilişki bulunmuştur.

Şizofrenideki depresif belirtiler ve tipik antipsikotik tedaviyle ilgili literatürde yayımlanmış çalışma bulunmamaktadır. Ancak şizofrenide depresif belirtiler değişik dönemlerde ve değişik şekillerde görülebilmektedir. Örneğin aktif evredeki depresif belirtiler, psikotik belirtilere ikincil olabilmektedir ve etkin bir antipsikotik sağaltım ile psikotik belirtilerle birlikte depresif belirtilerde düzelebilmektedir. Çalışmamızda da özellikle tipik antipsikotik grubunda olmak üzere, her iki grupta da depresif belirtilerdeki düzelmeyle, pozitif psikotik belirtilerdeki düzelme arasında anlamlı ilişki saptanması bu görüşü desteklemektedir. Yine özellikle atipik antipsikotik grubunda olmak üzere her iki grupta da depresif belirtilerle, negatif belirtiler arasında anlamlı ilişki bulunması, negatif belirtilerle depresif belirtilerin de ileri derece de örtüştüğünü göstermektedir. Çalışmamızda antipsikotik sağaltım ile negatif, pozitif ve depresif belirtilerde anlamlı gerileme olmuştur. Buradan hareketle, şizofrenide antidepresan kullanımına karar vermeden önce, depresif belirtiler psikotik belirtilere ikincil olabildiğinden, negatif belirtilerle örtüşebildiğinden; öncelikle psikotik belirtilerin gerilemesini beklemek, etkin bir antipsikotik sağaltım yapıldığından emin olmak uygun gözükmemektedir. Antidepresan ilaçlar akut şizofrenik hastalarda antipsikotik tedaviye yanıtı geciktirebilir. Bu yüzden sadece depresyonu inatçı ve şiddetli olup, post-

psikotik dönem sırasında ortaya çıkan ya da intihar düşünceleri bulunan hastalarda antipsikotik tedaviye antidepresanların eklenmesi uygun görülmektedir. Böylelikle, gereksiz antidepresan kullanımı önlenerek, yan etki ve olası ilaç etkileşimlerinden hastayı korumak ve sağaltım giderlerini düşürmek mümkün olacaktır (Siris 1991, Koreen 1993).

Atipik antipsikotik grubunda depresif belirtilerin, negatif belirtilerle örtüşmesi bu hastalarda anlamlı olarak daha yüksek dozda SRI kullanılmasını da açıklayabilir. Literatürde bazı çalışmalarda antidepresan tedavinin negatif belirtileri de düzelttiği yönünde bildirimler vardır (Siris 1988).

Atipik antipsikotik ilaçların depresif belirtiler üzerine etkilerini araştıran çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. Bazı çalışmalarda atipik antipsikotik ilaçların şizofrenideki depresif belirtiler üzerinde etkili olduğu bildirilirken, bazı çalışmalarda ve olgu bildirimlerinde de etkili olmadığı veya depresif belirtilerin ortaya çıkmasına neden olduğu belirtilmiştir (Llorca 1997, Abraham 1997, Altamura 1998, Stephen 1997, Ashleigh 1998, Tollefson 1998).

Diğer bulgular

Her iki grup arasında kullanılan antipsikotik ilaç dozu (klorpromazin mg/g eş değer dozu) yönünden anlamlı fark saptandı. Atipik antipsikotik grubunda anlamlı olarak daha yüksek dozda antipsikotik ilaç kullanılmıştır. Atipik antipsikotik grubundaki hastaların negatif belirtilerinin anlamlı olarak daha şiddetli olması, bu hasta grubunda genel psikopatoloji düzeyinin daha şiddetli olması ve bu hastaların tedaviye daha dirençli olabileceğinin düşünülmesi antipsikotik ilaç dozundaki farkı açıklayabilir. Tipik antipsikotik grubunda antipsikotik grubunda antipsikotik ilaç dozunda dozunda iki aylık tedavi boyunca anlamlı olmayan bir düşme görülürken, atipik antipsikotik grubunda antipsikotik ilaç dozunda anlamlı bir artış görüldü. Bu sonuç, tipik antipsikotik grubundaki hastalarda pozitif psikotik belirtilere ve ikincil negatif belirtilere hızla yanıt alındığını ve bu ilaçların ağır ekstrapiramidal yan etkilerinden dolayı tedaviye yanıt alındıktan sonra da hızlı olarak kesildiğini düşündürmektedir. Atipik antipsikotik grubundaki hastaların ise hem negatif belirtiler hem de genel psikopatoloji düzeyinin şiddeti yönünden daha ağır ve tedaviye daha dirençli olduklarından ve atipik antipsikotik ilaçların minimal ekstrapiramidal yan etkilerinden dolayı, antipsikotik ilaç dozunun hızlı ve kolay bir şekilde arttırıldığı düşünülmüştür.

Her iki grup arasında kullanılan ortalama toplam antikolinerjik ilaç dozu (biperiden mg/g eş değer dozu) yönünden de istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Tipik antipsikotik grubunda anlamlı olarak daha yüksek dozda antikolinerjik ilaç kullanılmıştır. Tipik antipsikotik grubundaki hastalarda tedaviye yanıt alınmasıyla beraber, antipsikotik dozunda

azalma fakat antikolinerjik dozunda artma görülmektedir. Bu durum tedaviye yanıtla birlikte bu hastalarda ekstrapiramidal yan etkilerin de ortaya çıktığını düşündürmektedir. Klinisyenler bu yan etkilerden kaçınmak için tipik antipsikotik kullanan hastalarda ilaç dozunu daha hızlı olarak azaltmakta ve antikolinerjik ilaç dozunu da arttırmaktadırlar. Atipik antipsikotik kullanan hastalarda ise daha az miktarda antikolinerjik ilaç dozuna ihtiyaç duyulmakta ve bu ilaçların dozu da giderek azaltılmaktadır. Bu durum olasılıkla atipik antipsikotik ilaçların minimal düzeyde ekstrapiramidal yan etkilere neden olmasıyla bağlantılıdır. Atipik antipsikotik grubunda kullanılan antipsikotik ilaç dozunun anlamlı olarak daha fazla olmasına rağmen, antikolinerjik ilaç dozunun anlamlı olarak daha düşük olması önemlidir.

Her iki grup arasında kullanılan toplam benzodiazepin ilaç dozu (diazepam mg/g eş değer doz) yönünden anlamlı fark saptanmamıştır.

Her iki grup arasında kullanılan SRI ilaç dozu (fluoksetin mg/g eş değer dozu) yönünden anlamlı fark saptanmıştır. Tipik antipsikotik grubunda tedavi başlangıcında hiçbir hastaya SRI ilaç başlanmazken, birinci ve ikinci ay sonundaki ölçümlerde SRI ilaç dozunda anlamlı olmayan bir artış görülmüştür. Bu grupta ikinci ay sonundaki ölçümde SRI ilaç dozuyla, depresif belirtiler arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. Bu durumun post-psikotik depresif belirtilerle bağlantılı olabileceği düşünülmüştür. Atipik antipsikotik grubunda ise iki aylık izlem boyunca kullanılan SRI ilaç dozunda anlamlı bir artış görülmüştür. Bu artış özellikle ilk ölçümle, ikinci ay sonundaki ölçüm arasında anlamlı olarak bulunmuştur. Atipik antipsikotik grubunda anlamlı oranda daha yüksek dozda SRI kullanılması, bu grup hastalarda genel psikopatoloji düzeyinin şiddetiyle bağlantılı olabileceği düşünülmüştür. Negatif belirtilerin şiddeti yönünden zaten her iki grup arasında tedavi başlangıcında SANS toplam puanları yönünden anlamlı fark varken, istatistiksel olarak anlamlı fark olmasa da bu gruptaki hastalarda obsesif-kompulsif ve depresif belirtilerin şiddeti de tedavi başlangıcında daha fazla olarak bulunmuştur. Özellikle negatif belirtilerin depresif belirtilerle örtüşmesi, daha tedavi başlangıcında atipik antipsikotik kullanan hastalarda SRI' ların daha sık olarak başlanmasına neden olabilmektedir.

Çalışmadan Çıkan Genel Sonuçlar

Atipik antipsikotik ilaçlar şizofrenik bozukluklu hastalarda, tipik antipsikotik ilaçlarla karşılaştırıldığında obsesif-kompulsif belirtilerin ortaya çıkmasına neden olmamakta veya daha önceden var olan obsesif-kompulsif belirtilerin şiddetlenmesine neden olmamaktadır. Tersine, atipik antipsikotik kullanan hastalarda obsesif-kompulsif belirtilerin şiddetinde iki aylık izlem boyunca gerileme görülmüştür. Tipik antipsikotik kullanan hastalarda ise anlamlı olmasa da iki aylık izlem sonucunda obsesif-kompulsif belirtilerde artış saptanmıştır.

Atipik antipsikotik grubundaki ilaçlar kendi aralarında obsesif-kompulsif belirtilerin ortaya çıkması veya var olan belirtilerin şiddetlenmesi yönünden karşılaştırıldığında, risperidon kullanan hastalarda anlamlı fark olmasa da klozapin ve olanzapin kullanan hastalara görece obsesif-kompulsif belirtilerin şiddetinde iki aylık izlem boyunca daha fazla gerileme görülmüştür.

Tedavi başlangıcında atipik antipsikotik kullanan hasta grubunda negatif belirtilerin anlamlı olarak daha şiddetli olduğu görülmüştür.

Hem tipik hem de atipik antipsikotik kullanan hastalarda depresif belirtilerde iki aylık izlem boyunca anlamlı düzelme saptanmıştır.

Hem tipik hem de atipik antipsikotik kullanan hastalarda bilişsel işlevlerde iki aylık izlem boyunca anlamlı düzelme saptanmıştır.

Hem tipik hem de atipik antipsikotik kullanan hastalarda pozitif ve negatif belirtilerde iki aylık izlem boyunca anlamlı düzelme saptanmıştır.

Atipik antipsikotik grubunda iki aylık izlem boyunca anlamlı olarak daha yüksek dozlarda antipsikotik kullanılmıştır.

Atipik antipsikotik grubunda iki aylık izlem boyunca anlamlı olarak daha yüksek dozlarda serotonin geri alım inhibitörü (SRI) ilaç kullanılmıştır.

Tipik antipsikotik grubunda iki aylık izlem boyunca anlamlı olarak daha yüksek dozlarda antikolinergik ilaç kullanılmıştır.

ÖZET

Klozapinin şizofreni tedavisinde kullanılmaya başlanması, bu hastalığın tedavisinde dönüm noktası olarak kabul edilmiştir. Bu ilacın hem klasik antipsikotiklere yanıt veren hem de dirençli şizofrenide, diğer antipsikotiklere göre daha fazla etkinliğe sahip olduğunun gösterilmesi, psikofarmakoloji alanındaki en heyecan verici gelişmelerden biri olmuştur. Klozapinle beraber 'atipik antipsikotik' kavramı ortaya çıkmıştır. Klozapine benzer etki mekanizmasına sahip yeni atipik antipsikotik ilaçlar (Risperidon, olanzapin, quatiapine..vb) şizofreninin tedavisinde kullanılmaya başlamıştır. Tüm yeni antipsikotikler için 'atipiklik' kavramını kullanmak doğru değildir.

Son yıllarda yapılan çalışmalarda atipik antipsikotiklerin, tipik antipsikotiklere göre yaşam kalitesi, sosyal işlevsellik ve ilaç tedavisine uyum alanlarında üstün olduğu gösterilmesine rağmen, bu ilaçlarla ilgili olarak şizofrenik bozukluklu hastalarda obsesif-kompulsif belirtilerin ortaya çıkmasına neden olduğu veya daha önceden var olan obsesif-kompulsif belirtileri daha da şiddetlendirdiği şeklinde olgu bildirimleri ve bu konuda birkaç çalışma yayımlanmıştır. Obsesif-kompulsif belirtilerin yapılan çalışmalarda, şizofrenik bozukluklu hastalarda olumsuz prognoza neden olduğu, hastayı daha da yetersizleştirdiği, anksiyeteye yol açtığı ve sosyal işlevsellikte de kalıcı ve belirgin bozukluğa neden olduğu gösterilmiştir.

Atipik antipsikotik ilaçların gerçekten bu olumsuz yan etkiye neden olup olmadığını saptayabilmek, ve bu konuda bir kanıya varabilmek amacıyla bu çalışmayı yapmanın yararlı olacağı düşünülmüştür. Elde edilecek sonuçların, atipik antipsikotik tedaviyle ilgili olarak klinisyenlerin daha dikkatli olmasına neden olabileceği ve şizofreninin gidişinde ve tedavisinde sorun yaratabilecek obsesif-kompulsif belirtilerin daha iyi anlaşılmasına ve tanınmasına yardımcı olacağı düşünülmüştür.

Bu çalışmada ülkemizde kullanılmakta olan üç farklı atipik antipsikotikle tedavi edilen bir grup hastayla, tipik antipsikotiklerle tedavi edilen bir grup hasta iki aylık izlem boyunca birincil amaç olarak obsesif-kompulsif belirtilerin ortaya çıkması veya daha önceden var olan obsesif-kompulsif belirtilerin daha da şiddetlenmesi yönünden karşılaştırıldı. Bunun dışında atipik ve tipik antipsikotik kullanan hastalar depresif belirtiler, bilişsel işlevler, pozitif psikotik ve negatif belirtiler yönünden de karşılaştırıldı. Bu arada hastalarda değerlendirilen tüm ölçekler ve kullanılan ilaç dozları arasında da anlamlı ilişki olup olmadığına bakılmıştır.

Çalışmaya 18-55 yaşları arasında, DSM-IV ölçütlerine göre şizofrenik bozukluk tanısı alan, atipik antipsikotik grubunda 38 ve tipik antipsikotik grubunda 25 olmak üzere toplam 63 hasta alındı. Atipik antipsikotik grubunda 7 ve tipik antipsikotik grubunda 1 hasta ilk

görüşmeden sonra değişik nedenlerden dolayı çalışmadan ayrıldılar ve izlemleri yapılamadı. Değerlendirmeler 55 hastayla iki ay boyunca sürdürüldü. Çalışma deseni, değerlendirmeleri yapan araştırmacı hastaların kullandığı ilaçlara kör olarak planlandı. Hastalarda obsesif-kompulsif belirtiler Y-BOCS ölçeğinin Obsesyonlar için alt ölçek toplam puanı, Kompulsiyonlar için alt ölçek toplam puanı ve Y-BOCS tüm ölçek toplam puanı dikkate alınarak değerlendirildi. Depresif belirtiler HDRS, bilişsel işlevler KKM, pozitif psikotik belirtiler SAPS, negatif belirtiler ise SANS ölçekleri kullanılarak değerlendirildi.

Her iki hasta grubu arasında obsesif-kompulsif belirtilerin ortaya çıkması veya daha önce var olan obsesif-kompulsif belirtilerin şiddetlenmesi yönünden anlamlı fark saptanmadı. Her iki hasta grubunda da depresif belirtiler, bilişsel işlevler, pozitif psikotik belirtiler ve negatif belirtilerde iki aylık izlem boyunca anlamlı düzelme görüldü. Atipik antipsikotik grubundaki hastalarda anlamlı olarak daha yüksek dozlarda antipsikotik ilaç ve SRI kullanılırken, tipik antipsikotik grubunda anlamlı olarak daha yüksek dozda antikolinergik ilaç kullanıldığı saptandı.

KAYNAKLAR:

1. Blin O. : A comparative review of new antipsychotics. *Can J Psychiatry* 1999; 44: 235-244
2. Gülseren L. : Atipik antipsikotik ilaçlar. *Ege Psikiyatri Sürekli Yayınları Kış* 1996; Cilt1, Sayı 4: 607-631
3. Lindström E. : Symptoms in schizophrenic syndromes in relation to age, sex, duration of illness and number of previous hospitalizations. *Acta Psychiatry Scand* 1994; 89: 274-278
4. Lindström L. H. : Long-term clinical and social outcome studies in schizophrenia in relation to the cognitive and emotional side effects of antipsychotic drugs. *Acta Psychiatr Scand* 1994; 89 (suppl 380):74-76
5. Borison R. L. : The role of cognition in the risk- benefit and safety analysis of antipsychotic medication. *Acta Psychiatr Scand* 1996; 94: 5-11
6. Franz M. : Conventional versus atypical neuroleptics: subjektive quality of life in schizophrenic patients. *Br J Psychiatry* 1997; 170: 422-425
7. Weinberger D. R. : Cognitive function in schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacology* 1997; 12 (suppl 4): S29-S36
8. Mortimer A. M. : Cognitive function in schizophrenia- Do neuroleptics make difference? *Pharmacol Biochem Behav* 1997; 56 (4): 789-795
9. Gallhofer B. : Cognitive dysfunction in schizophrenia: a new set of tools for the assessment of cognition and drug effects. *Acta Psychiatr Scand* 1999; 99 (Suppl 395): 118-128
10. Meltzer H. Y. : The effects of Clozapine, Risperidone, and Olanzapine on Cognitive Function in Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 1999; Vol 25, No. 2
11. Galletly C. A. : Relationships between changes in symptom ratings, neurophysiological test performance and quality of life in schizophrenic patients treated with clozapine. *Psychiatry Res* 1997; 72(3): 161-166
12. Buchanan R. W. : The comparative efficacy and long-term effect of clozapine treatment on neuropsychological test performance. *Biological Psychiatry* 1994; 36: 717-725
13. Goldberg T. E. : The effect of clozapine on cognition and psychiatric symptoms in patients with schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1993; 162: 43-48
14. Hagger C. : Improvement in cognitive function and psychiatric symptoms in treatment-refractory schizophrenic patients receiving clozapine. *Biological Psychiatry* 1993; 34: 702-712
15. Lee M. A. : A comparison of the effect of clozapine with typical neuroleptics on cognitive function on neuroleptic responsive schizophrenia. *Schizophrenia Research* in press
16. Rossi A. : Risperidone, negative symptoms, and cognitive deficit in schizophrenia: An open study. *Acta Psychiatr Scand* 1997; 95: 40-43
17. Stipp E. : The effect of risperidone on cognition in patients with schizophrenia. *Canadian Journal Psychiatry* 1996; 41 (Suppl): S35-S40

18. Ganguli R. : Mini-Mental State Examination (MMSE) performance of partially remitted community-dwelling patients with schizophrenia. *Schizophr Res* 1998 Sep 7; 33 81-2): 45-52
19. Mc Glashan T. H. : Postpsychotic depression in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1976; 33: 231-239
20. Johnson D. A. W. : The side effects of fluphenazine decanoate. *Br J Psychiatry* 1973; 123: 519-522
21. Knights A. : Revealed depression and drug treatment for schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1981; 38: 801-806
22. Siris S. G. : Adjunctive imipramine in the treatment of post-psychotic depression. *Arch Gen Psychiatry* 1988; 44: 533-539
23. Siris S. G. : Diagnosis of secondary depression in schizophrenia: implications for DSM-IV. *Sch Bull* 1991, 17(1): 75-98
24. Van der Does A. J. V. : A dimensional and categorical approach to the symptomatology of recent onset schizophrenia. *J Nerv Ment Dis* 1993; 181: 744-749
25. Koreen A. R. : Depression in first episode schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1993; 150: 1643-1648
26. Davidson L. : Schizophrenia: diagnosis and phenomenology. *Current Opinion in Psychiatry* 1995; 8: 21-24
27. Peuskens J. : The management of depressive symptoms in schizophrenia. *International Academy for Biomedical and Drug Research, Belgium*. 1996; 48-51
28. Liddle P. F. : Depression and the experience of psychological deficits in schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 1993; 88: 243-247
29. Plasky : Antidepressant usage in schizophrenia. *Schizophr Bull* 1991, 17(4): 649-657
30. Spina E. : Adjunctive fluoxetine in the treatment of negative symptoms in chronic schizophrenic patients. *Int clin psychopharmacol* 1994 Winter; 9(4): 281-285
31. Terao T: Lithium addition to neuroleptic treatment in chronic schizophrenia: a randomized, double blind, placebo-controlled, cross- over study. *Acta Psychiatr Scand* 1995 Sep; 92(3): 220-4
32. Siris S. G. : Continuation treatment with adjunctive imipramine in schizophrenia. *Psychopharmacol Bull*. 1992; 28(3): 303-307
33. Siris S. G. : Maintenance imipramine therapy for secondary depression in schizophrenia. A controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 1994 Feb; 51(2): 109-115
34. Fleischhakker C. : Depressive symptoms and biogenic amines as predictors of treatment response in schizophrenic illnesses in childhood and adolescence. *Z Kinder Jugendpsychiatr Psychother* 1998 Dec; 26(4): 235-243
35. Altamura A. C. : Depressive symptomatology during clozapine treatment: two case reports. *Eur Neuropsychopharmacol* 1998 Aug; 8(3): 239-240
36. Llorca P. M. : Psychoses, mood, suicidal tendencies and clozapine. *Encephale* 1997 Nov-Dec; 23(6): 431-436
37. Abraham G. : The effects of clozapine on symptom clusters in treatment-refractory patients. *J Clin Psychopharmacol* 1997 Feb; 17(1):49-53

38. Schulz E. : Correlated changes in symptoms and neurotransmitter indices during maintenance treatment with clozapine or conventional neuroleptics in adolescents and young adults with schizophrenia. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 1996 Summer; 6(2): 119-131
39. Meltzer H. Y. : Reduction of suicidality during clozapine treatment of neuroleptic-resistant schizophrenia: impact on risk-benefit assessment. *Am J Psychiatry* 1995 Feb; 152(2): 183-90
40. Breier A. F. : Clozapine and risperidone in chronic schizophrenia: effects on symptoms, parkinsonian side effects, and neuroendocrine response. *Am J Psychiatry* 1999 Feb; 156(2): 294-298
41. Asleigh E. A. : A syndrome of increased affect in response to risperidone among patients with schizophrenia. *Psychiatr Serv* 1998 Apr; 49(4):526-528
42. Tollefson G. D. : The course of depressive symptoms in predicting relapse in schizophrenia: a double blind, randomized comparison of olanzapine and risperidone. *Biol Psychiatry* 1999 Aug 1; 46(3): 365-73
43. Tollefson G. D. : Anxious- depressive symptoms in schizophrenia: a new treatment target for pharmacotherapy? *Schizophr Res* 1999 Mar 1; 35 Suppl: S13-S21
44. Tollefson G. D. : A double-blind, controlled comparison of the novel antipsychotic olanzapine versus haloperidol or placebo on anxious and depressive symptoms accompanying schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1998 Jun 1; 43(11): 803-810
45. Tollefson G. D. : Depressive signs and symptoms in schizophrenia: a prospective blinded trial of olanzapine and haloperidol. *Arch Gen Psychiatry* 1998 Mar; 55(3):250-258
46. Stephen R. : The effects of risperidone on the five dimensions of schizophrenia derived by factor analysis: combined results of the North American trials. *J Clin psychiatry* 1997; 58: 538-546
47. Meltzer H. Y. : suicide and Schizophrenia: clozapine and the InterSept Study. *J Clin Psychiatry* 1999; 60(suppl12): 47-50
48. Mc Dougle C. J. :Lack of efficacy of Clozapine Monotherapy in Refractory Obsessive-Compulsive Disorder. *Am J Psychiatry* 1995; 152: 1812-1814
49. Steingard S.: Clozapine, Obsessive Symptoms and Serotonergic Mechanisms. *Am J Psychiatry* 1993; 150: 1435
50. Patel B. : Development of Obsessive- Compulsive Symptoms During Clozapine Treatment. *Am J Psychiatry* 1993; 150: 836
51. Allen L.: Treatment of Clozapine- Induced Obsessive- Compulsive Symptoms With Sertraline. *Am J Psychiatry* 1994; 151: 1096-97
52. Rahman M. S. : Sertraline in the Treatment of Clozapine- Induced Obsessive- Compulsive Behaviour. *Am J Psychiatry* 1998; 155: 1629-30
53. Patil V. J. : Development of Transient Obsessive-Compulsive Symptoms During Treatment With Clozapine. *Am J Psychiatry* 1992; 149: 272
54. Eales M. J. : Exacerbation of Obsessive-Compulsive Symptoms Associated With Clozapine. *Br J Psychiatry* 1994; 164: 687-88
55. Dursun S. M. : Obsessive- Compulsive Symptoms and Clozapine. *Br J Psychiatry* 1994; 165: 267-68

56. Buckley P. F. : Obsessive-Compulsive Symptoms and Clozapine. *Br J Psychiatry* 1994; 165: 408
57. Levin Z. : The Relationship Between Clozapine and Obsessive-Compulsive Disorder. *Compr Psychiatry* 1996; 37: 74
58. Poyurovsky M. : Fluvoxamine Treatment in Clozapine-Induced Obsessive-Compulsive Symptoms in Schizophrenic Patients. *Clin Neuropharmacol* 1996; 19: 305-313
59. Biondi M. : Development of Obsessive-Compulsive Symptoms during Clozapine Treatment in Schizophrenia and Its Positive Response to Clomipamine. *Psychother Psychosom* 1999; 68: 111-12
60. Ghaemi S. N. : Is There A Relationship between Clozapine and Obsessive-Compulsive Disorder ? A Retrospective Chart Review. *Compr Psychiatry* 1995: Abstract
61. Baker R. W. : Emergence of Obsessive-Compulsive Symptoms during Treatment With Clozapine. *J Clin Psychiatry* 1992: Abstract
62. Kopala L. : Risperidone, Serotonergic Mechanisms, and Obsessive Compulsive Symptoms in Schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1994; 151: 1714-15
63. Dodt J. E. : Treatment of Risperidone-Induced Obsessive-Compulsive Symptoms With Sertraline. *Am J Psychiatry* 1997; 154: 582
64. Stein D. J. : Risperidone Augmentation of Serotonin Reuptake Inhibitors in Obsessive-Compulsive and Related Disorders. *J Clin Psychiatry* 1997; 58: 119-22
65. Andrade C. : Risperidone may Worsen Fluoxetine-Treated OCD. *J Clin Psychiatry* 1998; 59: 255-56
66. Remington G. : Risperidone and Obsessive-Compulsive Symptoms. *J Clin Psychopharmacol* 1994; 14/5: 358-59
67. Iruela L. M. : Risperidone and Obsessive-Compulsive Symptoms. *J Clin Psychopharmacol* 1996; 16/1: 85-86
68. Alzaid K. : A Case Report of Risperidone-Induced Obsessive-Compulsive Symptoms. *J Clin Psychopharmacol* 1997; 17/1: 58-59
69. Mahendran R. : Obsessive-Compulsive Symptoms With Risperidone. *J Clin Psychiatry* 1999; 60: 261-263
70. Mahendran R. : Obsessional Symptoms Associated With Risperidone Treatment. *Aust NZ J Psychiatry* 1998: Abstract
71. Morrison D. : Worsening of Obsessive-Compulsive Symptoms Following Treatment With Olanzapine. *Am J Psychiatry* 1998; 155: 855
72. Mottard J-P. : Olanzapine-Induced Obsessive-Compulsive Disorder. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 799-800
73. Baker R. W. : Obsessive-Compulsive Symptoms in Schizophrenia: A comparison of Olanzapine and Plasebo. *Psychopharmacol Bull* 1996: Abstract
74. Wayne S. F. : The Prognostic Significance of Obsessive-Compulsive Symptoms in Schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1986; 143: 437-441
75. Young C. R. : Clozapine and Refractory Obsessive-Compulsive Disorder: A Case Report. *J Clin Psychopharmacol* 1994; 14: 209-211
76. Baker R. W. : Possible Dose-Response Relationship for Risperidone in Obsessive-Compulsive Disorder. *J Clin Psychiatry* 1998; 59: 134

....../....../....

Adı-soyadı:

Doğum tarihi:/....../....

Cinsiyet: (1) K (2) E

Medeni durum: (1) bekar (2) evli (3) dul (4) boşanmış
(5) ayrı yaşıyor (6) birlikte yaşıyor

Eğitim: yıl

Ekonomik durum: (1) asgari ücret x 2 ↓
(2) asgari ücret x 2-4
(3) asgari ücret x 4-8
(4) asgari ücret x 8 ↑

Başlangıç yaşı:

Başlangıç şekli: (1) akut (2) sinsi (3) ara

Hastalık süresi: ay

Hastaneye yatış sayısı:

Toplam hastanede yatış süresi: ay

EKT: kez seans

Ailede şizofreni: (1) birinci derece:
(2) ikinci derece:
(3) üçüncü derece:
(4) diğer:
(5) yok

Halen kullandığı ilaç: mg/g (= mg kpz)
..... mg/g (= mg kpz)
..... mg/g (= mg kpz)

Diğer: mg/g
..... mg/g
..... mg/g

Hastanın adı,soyadı:

Tarili:

NEGATİF SEMPTOMLARI DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ
0=Yok 1=Şüpheli 2=Hatıf 3=Orta 4=Belirgin 5=Şiddetli

AFFEKTİF DÜZLEŞME YA DA KÖRLEŞME

1. Değişmeyen yüz ifadesi	0	1	2	3	4	5
2. Kendiliğinden hareketlerde azalma	0	1	2	3	4	5
3. Jestlerin dışı vurumunun yokluğu	0	1	2	3	4	5
4. Zayıf göz ilişkisi	0	1	2	3	4	5
5. Affektif yanıtsızlık	0	1	2	3	4	5
6. Sesteki esnekliğin yokluğu	0	1	2	3	4	5
7. Global olarak affektif düzleşme	0	1	2	3	4	5

Altölçek Toplam ()

ALOGIA

8. Konuşma voksulluğu	0	1	2	3	4	5
9. Konuşma içeriğinin voksulluğu	0	1	2	3	4	5
10. Blokaj	0	1	2	3	4	5
11. Yanıt verme süresinin uzaması	0	1	2	3	4	5
12. Global olarak alogia	0	1	2	3	4	5

Altölçek Toplam ()

İSTEMSİZLİK-APATI

13. Üst baş özeni ve temizlik	0	1	2	3	4	5
14. İş ve da okulda sebarsızlık	0	1	2	3	4	5
15. Fizik enerjisinin azalması	0	1	2	3	4	5
16. Global olarak apati-istemsizlik	0	1	2	3	4	5

Altölçek Toplam ()

ANHEDONİ-ASOSYALLİK

17. Eğlenceye yönelik ilgi ve etkinlikler	0	1	2	3	4	5
18. Cinsel etkinlik	0	1	2	3	4	5
19. Yakınlık ve dostluk kurma yeteneği	0	1	2	3	4	5
20. Arkadaş ve akranlar ile ilişkiler	0	1	2	3	4	5
21. Global olarak anhedoni-asosyallik	0	1	2	3	4	5

Altölçek Toplam ()

DİKKAT

22. Sosyal dikkatsizlik	0	1	2	3	4	5
23. Testler esnasındaki dikkatsizlik	0	1	2	3	4	5
24. Global olarak dikkat	0	1	2	3	4	5

Altölçek Toplam ()

ÖLÇEĞİN TOPLAM SKORU ()

Değerlendiren Dr:

Hastanın adı, soyadı:

Tarih:

POZİTİF SEMPTOMLARI DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ

0=Yok 1=Şüpheli 2=Hafif 3=Orta 4=Belirgin 5=Şiddetli

VARSANILAR

1. İşitme Varsanıları	0	1	2	3	4	5
2. Yorumlayıcı Sesler	0	1	2	3	4	5
3. Aralarında Konuşan Sesler	0	1	2	3	4	5
4. Somatik ve da dokunma varsanıları	0	1	2	3	4	5
5. Koku varsanıları	0	1	2	3	4	5
6. Görme varsanıları	0	1	2	3	4	5
7. Global olarak varsanılar	0	1	2	3	4	5

Alt ölçek toplam ()

SANRILAR

8. Körülük görme sanrıları	0	1	2	3	4	5
9. Kıskaçlık sanrıları	0	1	2	3	4	5
10. Suçluluk ve da günahkarlık sanrıları	0	1	2	3	4	5
11. Büyüklük sanrıları	0	1	2	3	4	5
12. Dinsel sanrılar	0	1	2	3	4	5
13. Somatik sanrılar	0	1	2	3	4	5
14. Alınma sanrıları	0	1	2	3	4	5
15. Kontrol edilme sanrıları	0	1	2	3	4	5
16. Düşünce okunması sanrıları	0	1	2	3	4	5
17. Düşünce yavınlanması sanrıları	0	1	2	3	4	5
18. Düşünce sokulması sanrıları	0	1	2	3	4	5
19. Düşünce çekilmesi sanrıları	0	1	2	3	4	5
20. Global olarak sanrılar	0	1	2	3	4	5

Altölçek Toplam ()

GARİP DAVRANIS

21. Givim ve görünüş	0	1	2	3	4	5
22. Sosyal ve cinsel davranış	0	1	2	3	4	5
23. Saldırgan ve taşkın davranış	0	1	2	3	4	5
24. Tekrarlayıcı ve da stereotipik davranış	0	1	2	3	4	5
25. Global olarak garip davranış	0	1	2	3	4	5

Altölçek Toplam ()

POZİTİF FORMAL DÜŞÜNCE

26. Düşüncenin raydan çıkması	0	1	2	3	4	5
27. Teğütlenme	0	1	2	3	4	5
28. Enkoherans	0	1	2	3	4	5
29. Mantıkdışılık	0	1	2	3	4	5
30. Çevresel konuşma	0	1	2	3	4	5
31. Baskılı konuşma	0	1	2	3	4	5
32. Çelincibilir konuşma	0	1	2	3	4	5
33. Klang çağırışım	0	1	2	3	4	5
34. Global olarak formal düşünce bozukluğu	0	1	2	3	4	5

Altölçek Toplam ()

UYGUNSUZ AFFEKT

35. Uygunsuз affekt	0	1	2	3	4	5
---------------------	---	---	---	---	---	---

ÖLÇEĞİN TOPLAM SKORU ()

Değerlendiren Dr:

YALE-BROWN OBSESYON KOMPULSİYON ÖLÇEĞİ

HASTA ADI-SOYADI : _____

STİDİ GEÇMİSTE

SALDIRGANLIK OBSESYONLARI

- _____ Kendine zarar vereceğinden korkma
_____ Başkalarına zarar vereceğinden korkma
_____ Şiddet içeren veya korkutucu imgeler
_____ Müstahcen veya hakaret edici sözler söyleme korkusu
_____ Ulanılacak birşey yapmaktan korkma
_____ İstenmeyen dürtüleri yapmaktan korkma (Ör. Arkadaşın yaralama)
_____ Çalacağından korkma
_____ Dükkatsızlık nedeniyle başkalarına zarar verme korkusu (Ör. Çarpma, kaçma motorlu araç kazası)
_____ Olan kötü olaylardan kendinin sorumlu olacağı korkusu (Ör. Yangın, hırsızlık)
_____ Diğer _____

KİRLENME OBSESYONLARI

- _____ Vücut iltih veya salgılarından kaygılanmak veya iğrenmek (Ör. İdrar, dışkı, tükürük)
_____ Kir veya mikroplardan kaygılanmak
_____ Çevre kirliliğinden aşırı kaygı duymak (Ör. Asbestoz, radyasyon, toksik atıklar)
_____ Evde kullanılan maddelerden aşırı kaygılanmak (Ör. Temizlik maddeleri, çözücüler)
_____ Hayvanlardan aşırı derecede korkma (Ör. Böcekler)
_____ Yapışkan maddeler veya atıklardan rahatsız olmak
_____ Kontaminasyon nedeni ile hastalanma kaygısı
_____ Başkalarına hastalık bulaştırma kaygısı
_____ Sadece kontaminasyon halinde ne hissedeceğinden kaygılanmak, sonuçlarını düşünmemek
_____ Diğer _____

CİNSEL OBSESYONLAR

- _____ Yasaklanmış veya sapıklık derecesinde cinsel düşünce, görüntü veya dürtüler
_____ Çocuklar veya incest ilişkisi ile ilgili
_____ Homoseksüel ilişki ile ilgili
_____ Başkalarına karşı cinsel davranış (Saldırgan)
_____ Diğer _____

BİRİKTİRME/SAKLAMA OBSESYONLARI

- _____ (Hobiler ve maddi ve manevi değeri olan eşyalar ile karıştırılmamalı)

DİNİ OBSESYONLAR

- _____ Kutsal şeylere karşı hürmetsizlik veya günah ile ilgili
_____ Doğru/yanlış kavramları ile aşırı ilgi
_____ Diğer _____

EŞYALARIN SİMETRİK İKİLİĞİ VE DÜZENİ İLE İLGİLİ OBSESYONLAR

- _____ Doğalüstü düşünce ile birlikte (Ör. Eşyaların yerinde olmaması halinde animesinin başına kaza gelecek)
_____ Doğalüstü düşünceler olmadan

DİĞER OBSESYONLAR

- _____ Bilme veya hatırlama ihtiyacı
_____ Belirli şeyleri söyleme korkusu
_____ Doğru şeyi söyleyememe korkusu
_____ Birşeyler kaybetme korkusu
_____ İstenmeyen (dehşet içermeyen) görüntüler
_____ Anlamsız sesler, kelimeler veya müzik duyma
_____ Belirli seslerden veya gürültüden rahatsız olma
_____ Uğurlu veya uğursuz sayılar
_____ Özel anlam olan renkler
_____ Batıl itikadlar
_____ Diğer _____

SOMATİK OBSESYONLAR

- _____ Hastalık ile ilgili
_____ Vücudun bir parçası veya görünüm ile aşırı ilgili (Ör. Dismorfofobi)
_____ Diğer _____

TEMİZLEME/YIKAMA KOMPULSİYONLARI

- _____ Aşırı veya törensel el yıkama
_____ Aşırı veya törensel duş, banyo, diş fırçalama veya giyime ileri derecede dükkat
_____ Ev eşyalarının veya diğer cansız nesnelerin aşırı temizliği ile ilgili
_____ Kirlenici maddeler ile teması önleyen veya yok eden diğer önlemler
_____ Diğer _____

KONTROL ETME KOMPULSİYONLARI

- _____ Kilit, ocak, alet vb. lerin kontrolü
_____ Başkalarına zarar vermediğini/vermeyeceğini kontrol etmek
_____ Kendine zarar vermediğini/vermeyeceğini kontrol etmek
_____ Korkunç birşey olmadığını/olmayacağını kontrol etmek
_____ Hata yapıp yapmadığını kontrol etmek
_____ Somatik obsesyonlara bağlı kontroller
_____ Diğer _____

Şimdi Geçmişte

TEKRARLAYICI TÖRENSEL DAVRANIŞLAR

Tekrar okuma veya yazma

Rutin hareketleri tekrarlama gereksinimi (Ör. Kapıdan girme/çıkma, sandalyeye oturma/kalkma)

Diğer _____

SAYMA KOMPULSİYONLARI

SIRALAMA/DÜZENLEME KOMPULSİYONLARI

BİRİKTİRME/TOPLAMA KOMPULSİYONLARI

(Hobilerden, maddi ve manevi değeri olan şeylerin toplanması ile karıştırılmamalıdır. (Ör. Eski mektupları dikkatle okumak, eski gazeteleri düzenlemek, ufak tefek şeyleri sınıflandırmak, işe yaramaz şeyleri biriktirmek)

DİĞER KOMPULSİYONLAR

Zihinsel törenler (Kontrol ve sayma dışında)

Aşırı liste hazırlama

Söyleme, sorma veya itiraf etme gereksinimi

Dokunma, vurma veya ovalama gereksinimi

Göz kırpmaya veya gözlerini dikme törensel davranışları

Kendine _____; Başkalarına _____ zarar gelmemesi veya kötü olaylara _____ karşı önlem alma (kontrol etme değil)

Tören haline gelmiş yemek yeme davranışları

Batıl davranışlar

Trikotillomani

Kendine zarar verici veya yaralayıcı davranışlar

Diğer _____

	Yok	Hafif	Orta	Ciddi	İleri
1.OBSESYONLARLA GEÇEN ZAMAN	0	1	2	3	4
2.OBSESYONLARDAN ETKİLENME	0	1	2	3	4
3.OBSESYONLARDAN RAHATSIZ OLMA	0	1	2	3	4
4.OBSESYONLARA KARŞI DİRENME	0	1	2	3	4
5.OBSESYONLARIN KONTROLÜ	0	1	2	3	4
OBSESYON ALT TOPLAMI					

	Yok	Hafif	Orta	Ciddi	İleri
6.KOMPULSİYONLARLA GEÇEN ZAMAN	0	1	2	3	4
7. KOMPULSİYONLARDAN ETKİLENME	0	1	2	3	4
8. KOMPULSİYONLARDAN RAHATSIZ OLMA	0	1	2	3	4
9. KOMPULSİYONLARA KARŞI DİRENME	0	1	2	3	4
10. KOMPULSİYONLARIN KONTROLÜ	0	1	2	3	4
KOMPULSİYON ALT TOPLAMI					

11.OBSESYON VE KOMPULSİYONLARI HAKKINDA HASTANIN İÇGÖRÜSÜ	Mükemmel 0	1	2	3	Yok 4
--	---------------	---	---	---	----------

	Yok	Hafif	Orta	Ciddi	İleri
12.KAÇINMA	0	1	2	3	4
13.KARARSIZLIK	0	1	2	3	4
14.PATOLOJİK SORUMLULUK	0	1	2	3	4
15.YAVAŞLAMA	0	1	2	3	4
16.PATOLOJİK KUŞKU	0	1	2	3	4

17.GLOBAL CİDDİYET	0	1	2	3	4
18.GLOBAL DÜZELME	0	1	2	3	4

19.GÜVENİRLİK MÜKEMMEL=0 İYİ=1 ORTA=2 ZAYIF=3

DOKTOR : _____
TARİH : _____

**DEPRESYON İÇİN «HAMILTON» PSİKİYATRİK DEĞERLENDİRME
CETVELİ**

Hastanın ismi :
Tarih :
Doğum Tarihi :
Cinsiyeti :

SEMPATOM

BELİRTİLERİ

1. **DEPRESİF RUHSAL DURUM** (Keder, umutsuzluk, çaresizlik, değersizlik duygusu)

- 0 Yok
- 1 Bu duygusal durumlar hekim soru sorduğunda anlaşılır
- 2 Bu duygusal durumları hasta kendiliğinden sözle ifade eder
- 3 Bu duygusal durumları hasta sözsüz ifade eder, yani yüz ifadeleri, duruş vaziyeti ses tonu ve ağlama eğilimi ile
- 4 Hasta kendiliğinden sözlü veya sözsüz ifade ile YALNIZCA bu duygu durumlarını ifade eder

2. **SUÇLULUK DUYGULARI**

- 0 Yok
- 1 Hasta kendini suçlar, çevresindekileri hayal kırıklığına uğrattığı duygusuna kapılır
- 2 Suçluluk fikirleri veya geçmişteki hatalar yahut kötü davranışların aşırı düşünülmesi
- 3 Mevcut hastalığın bir ceza olduğu duygusu, suçluluk yanılgıları
- 4 Hasta kendini suçlayan sesler işitir ve/veya tehditkar hallüsinasyonlar görür

3. **İNTİHAR**

- 0 Yok
- 1 Hayatın yaşanmaya değer olmadığı duygusu
- 2 Hasta ölmeyi ister. Benliğe yönelik çeşitli ölüm fikirleri
- 3 İntihar fikirleri ve davranışları
- 4 İntihar girişimleri (herhangi bir ciddi girişim 4 puan ile değerlendirilir)

4. **GECE BAŞLANGICINDA UYKUSUZLUK**

- 0 Uykuya dalmada güçlük yoktur
- 1 Arasra (yani 1/2 saatten daha fazla) uykuya dalma güçlüğünden şikayet eder
- 2 Her gece uykuya dalma güçlüğünden şikayet eder

5. GECE ORTASINDA UYKUSUZLUK

- 0 Hiçbir güçlük yoktur
- 1 Hasta gece süresince huzursuzluk ve rahatsızlıktan şikayet eder
- 2 Gece süresince uyanmalar (tuvalet ihtiyacı dışında her yataktan kalkma 2 puanla değerlendirilir).

6. SABAHA KARŞI UYKUSUZLUK

- 0 Hiçbir güçlük yoktur
- 1 Hasta sabahın erken saatlerinde uyanır fakat yeniden uykuya dalaabilir.
- 2 Yataktan kalktığı takdirde yeniden uykuya dalmaz

7. ÇALIŞMA VE FAALİYETLER

- 0 Hiçbir güçlük yoktur
- 1 Faaliyetlere, çalışmaya ya da hobilere ilişkin yetersizlik, halsizlik veya zayıflık düşünce ve duyguları
- 2 Faaliyetlere, hobilere ya da çalışmaya karşı ilgi kaybı -bunu ya hasta kendisi bildirir ya da dolaylı olarak gösterdiği uyuşukluk, kararsızlık ve tereddüt ile anlaşılır (çalışma ya da aktivite göstermede kendisini zorlaması gerektiğini hissederek)
- 3 Faaliyetlere ayırdığı zamanda fiili azalma ya da randıman azalması. Klinikte veya hastanede hasta, koğuştaki gerekli işler dışında günde en az üç saatini hastane işleri ya da hobiler gibi faaliyetlere ayırmadığı takdirde 3 puan ile değerlendirilir
- 4 Hastanın mevcut hastalığı yüzünden çalışmasını durdurması. Hastanede ya da klinikte, hasta koğuştaki gerekli işler dışında hiçbir faaliyet göstermediği ya da bu işleri yardım görmeden yapamadığı takdirde 4 puan ile değerlendirilir

8. RETARDASYON (Düşüncede ve konuşmada yavaşlama, konsantrasyon yeteneğinde bozukluk motor aktivitede azalma).

- 0 Konuşma ve düşünce normal
- 1 Mülakatta hafif retardasyon
- 2 Mülakatta belirgin retardasyon
- 3 Mülakatta güçlük
- 4 Tam stupor hali

9. AJİTASYON

- 0 Yoktur
- 1 Ellerle, saçlarla vs. oynama
- 2 Elleri oğuştuurma, tırnak yeme, saç çekme, dudakları ısırma

10. PSİŞİK ANKSIYETE

- 0 Yoktur
- 1 Sübjektif gerilim ve irritabilite
- 2 Önemsiz meselelerle kaygılanma
- 3 Yüz ifadesi ya da konuşma ile beliren ürkek tutum
- 4 Soru sorulmadan ifade edilen korkular

11. SOMATİK ANKSİYETE

- 0 Yoktur
- 1 Hafif
- 2 Orta derecede
- 3 Şiddetli
- 4 Yaşantısını etkileyici nitelikte

Anksiyetenin yanısıra görülen fizyolojik belirtiler, Örneğin: **Gastro-entestinal**-ağız kuruması, gaz, hazımsızlık diyare, kramp- lar, geçirme.
Kardiovasküler - palpi- tasyon, başağrısı **Solunum** -hipervantilasyon, iççek- me, idrar sıklığı, terleme

12. SOMATİK GASTRO-ENTESTİNAL SEMPTOMLAR

- 0 Yoktur
- 1 İştah kaybı mevcuttur, fakat hasta klinik perso- nelin ısrarı olmaksızın yemek yer. Karında ağırlık duyguları
- 2 Klinik personelin zorlaması olmaksızın yemek yemede güçlük. Gastro-entestinal semptomlar için medikasyon yahut barsaklar için laksatif veya medikasyon talep eder ya da gerektirir.

13. SOMATİK GENEL SEMPTOMLAR

- 0 Yoktur
- 1 Ekstremiteler, sırt veya başta ağırlık duygusu. Sırt Ağrıları, başağrısı, kas ağrıları Enerji kaybı ve kolay yorulma
- 2 Herhangi bir belirgin semptom 2 puan ile değer- lendirilir.

14. GENİTAL SEMPTOMLAR (Libido kaybı, adet bozuklukları gibi semptomlar)

- 0 Yoktur
- 1 Hafif
- 2 Şiddetli

15. HYPOKONDRIAZİS

- 0 Yoktur
- 1 Evham, kendini dinleme (somatik).
- 2 Sağlıkla aşırı ilgilenme
- 3 Sık sık şikayetler. yardım talepleri vs.
- 4 Hipokondriak yanılığalar

16. KİLO KAYBI

A. ANAMNEZE GÖRE DEĞERLENDİRME

- 0 Kilo kaybı yok
- 1 Muhtemelen mevcut bir hastalıkla ilgili kilo kaybı
- 2 Kesin kilo kaybı (hastaya göre)

B. PSİKIYATRİST TARAFINDAN GERÇEK KİLO DEĞİŞİMLERİ ÖLÇÜLEREK YAPI- LAN DEĞERLENDİRMELERE GÖRE

- 0 Haftada 1/2 kilodan az kilo kaybı
- 1 Haftada 1/2 kilodan fazla kilo kaybı
- 2 Haftada 1 kilodan fazla kilo kaybı

**HASTANIN HASTALIĞININ
BİLİNCİNDE OLMASI**

- 0 Hasta, depresif ve hasta olduğunu kabul eder
- 1 Hastalığını kabul eder ama nedenini kötü diyet, iklim, aşırı çalışmaya, viral enfeksiyonlara, dinlenme ihtiyacına vs. bağlar
- 2 Hastalığını reddeder.

Öğleye kadar Öğleden sonra

0	0	Yoktur
1	1	Hafif
2	2	Şiddetli

18. GÜNLÜK DEĞİŞKENLİK

**19. DEPERSONALİZASYON VE
DEREALİZASYON (Örneğin :
Gerçek dışı duygular, nihilistik
fikirler)**

- 0 Yoktur
- 1 Hafif
- 2 Orta derecede
- 3 Şiddetli
- 4 Yaşantıyı etkileyici nitelikte

20. PARANOİD SEMPTOMLAR

- 0 Yoktur
- 1 Şüpheli
- 2 Referans fikirleri
- 3 Referans ve perseküsyon yanılgıları

**21. OBSESYONEL VE KOMPÜLSİF
SEMPTOMLAR**

- 0 Yoktur
- 1 Hafif
- 2 Şiddetli

22. ÇARESİZLİK DUYGUSU

- 0 Yoktur
- 1 Yalnızca soru üzerine ortaya çıkan subjektif duygular
- 2 Hasta çaresizlik duygularını kendiliğinden ifade eder
- 3 Koğuşta gerekli işleri ya da kişisel hijyeni yerine getirmek için zorlama, yol gösterme ve ikna gerektirir.
- 4 Giyinmek, bakım, yemek yemek veya kişisel hijyen için fizik yardım gerektirir

23. UMUTSUZLUK DUYGUSU

- 0 Yoktur
 - 1 Arada bir «herşeyin düzeleceğinden» kuşku duyar ama ikna edilebilir.
 - 2 Sürekli olarak umutsuzluk duyar ama ikna çabalarını kabul eder
 - 3 Cesaretinin kırıldığını, umutsuz ve geleceğe karamsar gözlerle baktığı gibi duygular ifade eder ve bu duygular ikna yoluyla giderilemez
 - 4 Hiçbir nedeni olmadan ve yersiz olarak «iyileşmeyeceği» veya benzeri düşüncelerde ısrar eder
- Hafif özsaygı kaybından, aşağılık duyguları ve kendini değersiz görme ile değersizlik duygusu yanılgılarına kadar değişir

24. DEĞERSİZLİK DUYGUSU

- 0 Yoktur
- 1 Yalnızca soru üzerine değersizlik duygularını (öz saygı kaybı) belirtir
- 2 Kendiliğinden değersizlik duygularını (özsaygı kaybı) belirtir
- 3 2'den farkı şiddet derecesidir: Hasta, kendiliğinden «bir işe yaramadığını», «aşağılık olduğunu» dile getirir
- 4 Deliryon niteliğinde değersizlik düşünceleri

Adı ve Soyadı : Prot. No. :
Geliş Biçimi : Tarih :

KISA KOGNİTİF MUAYENE ÇİZELGESİ (KKM)

- 1) Bu anda nerede bulunuyorsunuz? () (01)
- 2) Bu anda hangi şehirdesiniz? () (01)
- 3) Bugünün tarihini söylemişsiniz? () (04)
- 4) Bu anda saat yaklaşık olarak kaç? () (01)
- 5) 100'den geri 7'ser 7'ser iner misiniz? () (07)
- 6) «KARSLI» kelimesinin tersten harf harf okur musunuz? () (02)
- 7) Doğum yılınızı ve doğum yerinizi söylemişsiniz? () (02)
- 8) Bana en son yediğiniz yemeği söylemişsiniz () (01)
- 9) Adres : «Ahmet Güçlü Kale Sokak No. : 83
Sıhhiye Ankara () (06)
- 10) Cisimler : «top», kitap, elbise () (03)
- 11) Şimdiki Cumhurbaşkanımız kimdir? () (01)
- 12) Bundan önceki Cumhurbaşkanımız kimdir? () (01)
- 13) Ondan önceki Cumhurbaşkanımız kimdir? () (01)
- 14) Beş ilimizin ismini söylemişsiniz? () (01)
- 15) İkibuçuk dakika kaç saniyedir? () (01)
- 16) İki gün kaç saattir? () (01)
- 17) İki hafta kaç gündür? () (01)
- 18) Yunus Emre kimdir? () (01)
- 19) Mimar Sinan Kimdir? () (01)
- 20) Türkân Şoray kimdir? () (01)
- 21) Adresi tekrarlıarmısınız? () (06)
- 22) Üç cismi tekrarlıarmısınız? () (03)
- 23) Bunlar nedir? (göstererek) saat, kalem, yüzük () (03)
- 24) Hesaplayınız? $84-15$, 17×8 () (02)
- 25) Tekrarlıarmısınız? «Dal kalkar, kantar tartar» () (01)
- 26) Anlamalı bir cümle yazarmısınız? () (03)
- 27) Bu cümleyi kopya edin, sesli okuyun, dediğini yapın :
«Bu kağıdı ikiye katlayıp cebinize koyun» () (01)
- 28) Sol kulağınızı sağ elinizin işaret parmağı ile gösterin.
Sağ dizinizi sol elinizin baş parmağı ile gösterin () (01)

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ