

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

**ŞİZOFRENİ VE ŞİZOAFEKTİF BOZUKLUĞU OLAN HASTALARIN KLOZAPİN
TEDAVİSİNİN SONLANDIRILMASINDA ROL OYNAYAN YAN ETKİLERİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ
Dr. Rümeysa Taşdelen

TEZ DANIŞMANI
Prof Dr. V. Alp Üçok

TIPTA UZMANLIK TEZİ
İSTANBUL
2016

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

**ŞİZOFRENİ VE ŞİZOAFEKTİF BOZUKLUĞU OLAN HASTALARIN KLOZAPİN
TEDAVİSİNİN SONLANDIRILMASINDA ROL OYNAYAN YAN ETKİLERİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ
Dr. Rümeysa Taşdelen

TEZ DANIŞMANI
Prof Dr. V. Alp Üçok

TIPTA UZMANLIK TEZİ
İSTANBUL
2016

I.TEŞEKKÜR

Tez sürecinde her aşamada yardımcı olan, psikiyatri uzmanlık eğitimine başladığım ilk günden beri her alanda verdiği tarifi imkansız destek nedeniyle minnettar olduğum ve meslek hayatım boyunca örnek alacağım tez danışmanım Prof. Dr. V. Alp Üçok'a,

Psikiyatri uzmanlık eğitimim sırasında emeği geçen, birlikte çalışmış olmaktan her zaman gurur duyacağım kıymetli hocalarım Prof. Dr. M. Raşit Tükel, Prof. Dr. Doğan Şahin, Prof. Dr. L. İlhan Yargıç, Prof. Dr. Başak Yücel, Prof. Dr. Işın Baral Kulaksızoğlu, Prof. Dr. Mine Özkan, Prof. Dr. Sedat Özkan, Prof. Dr. Arşalüys Kayır, Prof. Dr. Şahika Yüksel, Prof. Dr. Güler Bahadır, Prof. Dr. Bilgin Saydam, Doç. Dr. Sibel Çakır'a

Her zaman içtenlikleri ve yardımları ile yanımda olan Doç. Dr. Erhan Ertekin'e ve Doç. Dr. Serap Oflaz'a,

Birlikte çalışmaktan keyif aldığım başta eşkıdemlilerim olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma,

Her gün sıcak selamlarıyla günümü aydınlatan ve tez sürecinde desteğini esirgemeyen tüm hemşire, sekreter, memur ve personel arkadaşlarıma,

Bana mesleğimi sevdiren hastalarım,

Sınırsız sevgi ve desteklerini her an hissettiren anneme, babama ve kardeşime,

Hayatımın en güzel yanı olan sevgili eşime ve oğluma çok teşekkür ederim.

Rümeysa Taşdelen

Kasım 2016

II. İÇİNDEKİLER

I. TEŞEKKÜR

II. İÇİNDEKİLER

III. TABLO LİSTESİ

IV.ÖZET

V.ABSTRACT

1. GİRİŞ VE AMAÇ

2. GENEL BİLGİLER

2.1. ŞİZOFRENİ

2.1.1. Tanım

2.1.2.Tarihçe

2.1.3. Tanı

2.1.4. Epidemiyoloji

2.1.5. Etiyoloji

2.1.6. Tedavi

2.1.7. Gidiş ve Sonlanım

2.2. ŞİZOAFEKTİF BOZUKLUK

2.2.1. Tanım

2.2.2.Tarihçe

2.2.3.Tanı

2.2.4. Epidemiyoloji

2.2.5. Etiyoloji

2.2.6. Tedavi

2.2.7. Gidiş ve Sonlanım

2.3. KLOZAPİN

2.3.1. Klozapinin Tarihçesi ve Keşfi.

2.3.2. Farmakolojik Özellikleri

2.3.3. Etki Mekanizması

2.3.4. Endikasyon ve Etkinlik

2.3.5. Yan Etki

2.3.6.Tedavinin sonlandırılması

3.YÖNTEM VE GEREÇLER

4.BULGULAR

5.TARTIŞMA

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

7.KAYNAKLAR

8.EKLER



III. TABLO LİSTESİ

- Tablo 1:Yaygın kullanılan antipsikotiklerin önerilen doz aralıkları ve eşdeğer dozları
- Tablo 2: Hastaların sosyodemografik özellikleri
- Tablo 3: Hastaların alışkanlıkları
- Tablo 4: Hastaların tanı ve takip edildikleri birime göre sınıflandırılması
- Tablo 5: Hastaların klinik özellikleri
- Tablo 6: Klorapin tedavisine başlanma sebepleri
- Tablo 7: Hastaların ailelerine ve hekimlerine klorapinden gördükleri fayda
- Tablo 8: Klorapin tedavisinde bildirilen yan etkiler
- Tablo 9: Bildirilen yan etkilerle ilişkili faktörler
- Tablo 10:Klorapin tedavisi kesilenler ile devam edilenler arasındaki farklar(nicel veriler)
- Tablo 11: Klorapin tedavisi kesilenler ile devam edilenler arasındaki farklar(nitel veriler)
- Tablo 12: Klorapin tedavisi kesilme nedenleri
- Tablo 13: Klorapinin tedavisinin kesilmesine yol açan nedenlerin gruplanması
- Tablo 14:Klorapin tedavisinin kesilmesinin ana nedenlerinin olası yordalayıcıları

IV. ÖZET

ŞİZOFRENİ VE ŞİZOAFEKTİF BOZUKLUĞU OLAN HASTALARDA KLOZAPİN TEDAVİSİNİN SONLANDIRILMASINDA ROL OYNAYAN YAN ETKİLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

AMAÇ: Klozapin özellikle tedaviye dirençli şizofreni ve şizoafektif bozukluk tedavisinde başarıyla kullanılan etkin bir atipik antipsikotiktir. Diğer antipsikotiklere pozitif, negatif, bişisel ve impulsiviteyle ilgili belirtilerde üstünlüğü bilinen bu antipsikotiğin kullanımı, ölümcül olabilecek hematolojik, gastrointestinal, kardiyo vasküler ve otonomik yan etkileri nedeniyle kesilmektedir. Bu çalışmada kliniğimizde klozapin tedavisi verilen hastaların dosyaları incelenerek bildirilen yan etkiler değerlendirilmiş, tedavinin kesilmesinde rol oynayan faktörler ortaya konulmuştur.

YÖNTEM: Çalışmamızda İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı Psikotik Bozukluklar Birimi, Genel poliklinik ve Duygudurum Bozuklukları Birimi'nde şizofreni ve şizoafektif bozukluk tanısıyla takip edilmekte olan hastaların ayaktan takip ve varsa yatış dosyaları retrospektif olarak incelenmiş, klozapin tedavisi geçmişte almış veya halen almakta olan 246 hasta tespit edilmiştir. Dosyalarda kayıtlı olan sosyodemografik bilgiler, hastalık tanısı ve süresi, psikofarmakolojik tedaviler, yatış, EKT ve intihar girişimi sayısı, tedaviye direnç ölçütlerinin karşılayıp karşılamadığı, klozapin başlanma sebebi ve süresi, klozapin tedavisine verdiği yanıt, bildirilen yan etkiler, tedavi sonlandırıldıysa sebebi kaydedilmiştir.

BULGULAR: Klozapin tedavisi alan hastaların bildirdiği yan etkiler sedasyon (%35,6,) hipersalivasyon (%27,9), kilo artışı (%19), inkontinans (%8,1), obsesif kompulsif belirtiler (%6,5), nöbet-miyokloni (%4,9), ortostatik hipotansiyon (%4,5), lökopeni (%3,6), cinsel yan etkiler (%1,2), konstipasyon (%0,8) ve diğer (%6,9) yan etkilerdir. Bu yan etkilerden hipersalivasyon klozapinle beraber başka antipsikotik kullananlarda ve ortalama klozapin maksimum dozu daha yüksek olanlarda, ortostatik hipotansiyon kadınlarda, obsesif kompulsif belirtiler daha uzun süredir klozapin kullananlarda anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.

Çalışmamıza dahil edilen hastaların %24,8'inin klozapin tedavisi sonlandırılmıştır. Bu hastaların tedavisi %9,3 düzensiz kullanım, %3,7 etki/yan etki oranının yetersiz olması, %3,3 etkisizlik, %2,4 lökopeni, %2,0 nöbet, %1,6 inkontinans, %1,6 sedasyon, %0,8 obsesif kompulsif belirtiler, %0,4 hipersalivasyon, %0,4 ortostatik hipotansiyon nedeniyle sonlandırılmıştır. Kesilme sebepleri düzensiz kullanım, yan etkiler ve ilacın yeterli etkiyi sağlayamaması şeklinde gruplandırıldığında intihar girişimi sayısı fazla olan hastalarda ve

klozapin tedavisi öncesinde yeterli doz ve sürede kullanılan tipik antipsikotik sayısı fazla olanlarda, yeterli etkinin sağlanamaması nedeniyle ilaç kesiminin anlamlı olarak fazla olduğu saptanmıştır.

SONUÇ: Klozapine bağlı yan etkiler sık görülmektedir.Klozapin tedavisi almakta olan hastaların yaklaşık dörtte birinde tedavi yan etkilere intolerans ,düzensiz kullanım ya da ilaca yeterli etkinin sağlanamaması nedeniyle sonlandırılmaktadır. Hastalığın başından beri daha kötü prognozlu seyreden hastalarda yeterli etkinin sağlanamamasına bağlı ilaç kesilmesi yüksek oranda bulunmuştur.



V. ABSTRACT

THE ASSESSMENT OF THE ROLE OF SIDE EFFECTS IN DISCONTINUATION OF CLOZAPINE TREATMENT IN PATIENTS WITH SCHIZOPHRENIA AND SCHIZOAFFECTIVE DISORDER

OBJECTIVES: Clozapine is an effective atypical antipsychotic that has been successfully used in the treatment of schizophrenia and schizoaffective disorder, especially in treatment-resistant patients. This antipsychotic, which is known to be superior to other antipsychotics for positive, negative, personal and impulsive symptoms, is frequently discontinued due to potentially lethal hematological, gastrointestinal, cardiovascular and autonomic side effects. In this study, we evaluated the side effects of the patients who were treated with clozapine treatment in our clinic and the factors that played a role in the cessation of treatment.

METHODS: In our study, the follow up charts and admission files of patients with schizophrenia and schizoaffective disorder who were followed up regularly at the Psychotic Disorders Unit, Mood Disorders Unit and General Outpatient Clinic of Istanbul University, Istanbul Faculty of Medicine's Psychiatry Department were reviewed retrospectively. 246 patients who had received or are currently taking clozapine treatment were identified. The socio-demographic information, the diagnosis and duration of disease, psychopharmacologic treatments, the number of hospitalizations, ECT and suicide attempts, the criteria for treatment resistance, the reasons for clozapine initiation, the duration of treatment, the response to treatment, reported side effects, the reasons for discontinuation were recorded.

RESULTS: The side effects reported by the patients treated with clozapine were sedation (35.6%), hypersalivation (27.9%), weight gain (19%), incontinence (8.1%), obsessive compulsive symptoms (6.5%), seizures-myoelonia (4.9%), orthostatic hypotension (4.5%), leucopenia (3.6%), sexual side effects (1.2%), constipation (0.8%) and other (6.9%) side effects. Additionally, hypersalivation was more frequent in patients with using other antipsychotic medications in combination with clozapine and with higher mean clozapine maximum doses, orthostatic hypotension was more common in women, and obsessive-compulsive symptoms were found to be significantly higher in patients with longer duration of clozapine treatment.

Clozapine treatment was terminated in 24.8% of the patients in study. The reasons for discontinuation of treatment was non-adherence to medication (9.3%) inadequate effect/side effect ratio(3.7%), ineffectiveness (3.3%), leucopenia (2.4%), seizure(2.0%), incontinence

(1.6%), sedation (1.6%), obsessive-compulsive symptoms (0.8%), hypersalivation (0.4%), and orthostatic hypotension (0.4%).

When the reasons for discontinuation were grouped as non-adherence to medication, adverse effects or failure to provide sufficient effect, it was determined that the cessation of treatment rates due to failure to provide sufficient effect was significantly higher in patients with a higher number of suicide attempts and with a higher number of typical antipsychotics treatment history.

CONCLUSION: Side effects of clozapine treatment are common. Approximately one quarter of patients receiving clozapine discontinued the treatment due to intolerance of side effects, non-adherence to treatment or a failure to provide sufficient effect. In patients with a worse course since the onset of the disease, treatment discontinuation due to insufficient efficacy was high.

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Toplumda %1-%1,5 sıklıkta görülen şizofreni ve %0,5-0,8 sıklıkta görülen şizoafektif bozukluk düşünceyi, algıyı ve davranışı etkileyen, hastadan hastaya farklı klinik görünümsergileyen, işlevsellikte belirgin bozulmaya yol açan, kronik gidişli ruhsal bozukluklardır.

Dibenzodiazepin yapısında atipik bir antipsikotik olan klozapin'in 1958 yılında psikofarmakolojiye girişı ile psikotik bozuklukların tedavisinde önemli bir gelişme olmuştur(1). Klozapin yeni jenerasyon antipsikotik ilaçların ilkidir ve genel olarak antipsikotik ilaçlar arasında en etkin olanı olarak kabul edilmektedir. Uygun doz, süre ve tedavi uyumuna rağmen iki farklı antipsikotiğe yetersiz yanıt alınan tedaviye dirençli şizofreni hastalarında klozapin tedavisine anlamlı derecede cevap alınmıştır(2). Klozapin tedavisi azalmış mortalite, intihar ve agresyon oranlarıyla ilişkili bulunmuş, hastaların hospitalizasyonunu %72 oranında azalttığı bildirilmiştir(3-6).Geriye dönük bir çalışmanın verilerinde klozapinin şizofreni hastalarında madde kullanımını da azalttığı gösterilmiştir(7). Klozapin klasik antipsikotiklerden farklı olarak kognitif işlevler üzerindede iyileştirici etkiye sahiptir (6). Bunun yanında diğer antipsikotiklerden farklı olarak klozapinin nigrostriatal ve tuberoinfundibuler dopamin D2 reseptörleri üzerinde zayıf etkisine bağlı olarak düşük oranda ekstrapiramidal yan etki oluşturduğu, tardif diskineziye yol açmadığı ve serum prolaktin düzeyini minimal oranda etkilediği bildirilmiştir(8).

Klozapin santral, otonomik, kardiyovasküler, gastrointestinal ve hematolojik yan etkilere yol açabilir. İngiltere Klozapin Çalışma Grubu 1993 yılında yaptığı çalışmada hipersalivasyonun en sık karşılaşılan yan etki olduğunu (%54), bunu sedasyon (%46), konstipasyon (%44), kilo alma (%11) ve epileptik nöbetlerin (%9) izlediğini bildirmiştir (9). Ayrıca halsizlik, idrar inkontinansı, agranülositoz, nötropeni, taşikardi, DM, metabolik sendrom, hipertansiyon, ortostatik hipotansiyon, EKG ve EEG değişiklikleri, miyokardit, obsesif belirtilere neden olduğu bildirilmiştir.

Yapılan çalışmalara göre hastaların %40'ı klozapin tedavisini başlangıçtan itibaren 24 ay içerisinde sonlandırmaktadır ve bu tedaviyi bırakma hızlı kötüleşme, artmış zorunlu tedavi, yeniden hastaneye yatış ve düşük işlevsellikle sonuçlanmaktadır(10). Hastaların ilk klozapin tedavisine başlandıktan sonraki 5 yıl içerisinde klozapin tedavisini bırakmaları dikkate alınarak İngiltere'de yapılan bir çalışmaya, 18-65 yaş arası psikotik bozukluğu olan 316 kişi

dahil edilmiş, hastaların %45'inin tedaviyi ilk 2 yıl içerisinde bıraktığı ve bunda %56,3 yan etkilerin rol oynadığı bildirilmiştir(11). Yapılan çalışmalarda klozapine ileri yaşta başlama, siyahi Afrikalı/Karayip ırkı ve madde kötüye kullanımı da klozapini bırakmayla ilişkili bulunmuş ve en yaygın bırakma sebepleri hastanın kararı, tedavi uyumsuzluğu ve ilaç yan etkileri olarak bildirilmiştir.

Çalışmamızda kliniğimizde şizofreni ve şizoafektif bozukluk tanısıyla takip edilmekte olan klozapin tedavisi alan hastaların dosyaları incelenecek, yan etkiler değerlendirilerek tedavinin sonlandırılıp sonlandırılmadığı, sonlandırıldıysa neden sonlandırıldığı ortaya konacaktır. Bu çalışmayla yan etkilerin sıklığı ve tedavinin sonlandırılmasındaki etkisi ortaya konularak, klinisyenleri bunların erken tanınması ve belki tedaviyi sonlandırılmadan en aza indirilmesi konusunda bilgilendirecek, böylelikle mevcut tedaviden fayda gören hastaların iyilik haline devam edilmesi sağlanacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. ŞİZOFRENİ

2.1.1.Tanım:

Şizofreni genç yaşta başlayan, sanrı ve varsanı gibi pozitif belirtiler; duygulanımda sığlaşma, sosyal içe çekilme, konuşma miktarında azalma ve düşünce içeriğinde fakirleşme gibi negatif belirtiler; dikkatte, bellekte, yürütücü işlevlerdebozulma gibi bilişsel belirtilerle giden ağır bir ruhsal bozukluktur(12). Semptomların görünümü kişiden kişiye ve zaman içerisinde değişiklik gösterebilir ancak hastalığın kümülatif etkisi sıklıkla ağırdır ve oldukça yıkıcı tablolara seyredebilir (13). Hastalık, kişileri hayatlarının en işlevsel döneminde yakalamakta ve pek çok vakada tekrarlayıcı, kronik bir seyir izleyerek onları üretim dışına itmekte, çevresiyle önemli uyumsuzluk ve çatışmalar yaşamasına yol açmaktadır(13). Bu sebepleen ciddi birey ve toplum ruh sağlığı sorunlarının başında yer almaktadır.

2.1.2. Tarihçe:

Şizofreni belirtilerini konu alan ilk metinlerin M.Ö. 15. yüzyılda yazıldığı, Eski çağ Sanskrit yazılarında ve Hipokrat okuluna bağlı eski Yunan hekimlerinin yazılarında büyüklük ve kötülük görme sanrılarının yanı sıra bilişsel işlevlerde ve kişilikte yıkımla giden ruhsal bozuklukların tanımlandığı bildirilmektedir(14). 17. Yüzyılda Willis’in, 18. Yüzyılda Pinel’in bu hastalığı az çok tanıdıklarına ilişkin yazılar vardır. İlk kez 1860’ta Belçikalı psikiyatrist Morel, 14 yaşında bir çocukta aile içinde ve okulda çatışmalar ve uyum sorunlarıyla başlayıp yıkımla sonlanan bir içe kapanma tablosu tanımlamış ve bu tabloyu “Dementia Praecox” olarak adlandırmıştır(12).

1871 yılında Hecker hebefreniyi, 1874’te ise Kahlbaum katatoniyi tanımlamışlardır(14).

Daha sonra 1896 yılında Emil Kraepelin bu iki klinik tabloya basit ve paranoid tipleri de eklemiş, bunların büyük olasılıkla aynı metabolik kökenli bir hastalığın farklı görünümüleri olduğunu ileri sürerek hepsini “Dementia Praecox” başlığı altında toplamıştır(12). Bu terime göre hastalıkta erken başlama ve bunama olması gerekiyordu.

Kraepelin, aynı zamanda normal işlevselliğin olduğu ancak alevlenmeler gösteren hastalığı, manik depresif psikoz olarak tanımlayıp bu hastaların ayrımını da yapmıştır. 1911 yılında ise

İsviçre’li bir psikiyatrist olan Eugen Bleuler yayınladığı “Erken Bunama ve Şizofreniler Grubu” adlı çalışmasıyla “Dementia Praecox” yerine yunanca akıl yarılması anlamına gelen “şizofreni” terimini ilk kez kullanan kişi olmuştur(14). Bu terim ile düşünce, duygu ve davranışlar arasındaki bölünmeyi (schisms) belirtmeye çalışmış, “Dementia Praecox” tanımının kapsamını da eleştirerek, bu durumunun tek bir hastalıktan çok, heterojen bir grup olduğunu belirtmiştir(15). Bleuler, erken başlangıç ve şiddetli yıkımın sadece ağır vakalarda görüldüğünü ve şizofreninin mutlaka yıkımlı bir gidişe sahip olmasının gerekmediğini vurgulamıştır. Bleuler’e göre şizofrenide gerçek patoloji düşünce sürecindeki çağrışım kaybıdır; sanrı ve varsanılar ise bu çağrışım bozukluğuna ikincil olarak ortaya çıkmaktadır. Bleuler şizofrenide dört belirtinin temel olduğunu belirtmiştir. Bunlara ‘Dört A Belirtisi’ adını vermiştir. Bunlar:

- 1- Autizm (otizm)
- 2- Assosiasyon bozukluğu (düşünce akışı bozuklukları)
- 3- Affekt Bozukluğu (duygulanım bozuklukları)
- 4-Ambivalans’tır (15).

Daha sonra Alman ruh hekimi Kurt Schneider şizofreni için patognomik olarak kabul edilen birincil sıra belirtileri tanımlamıştır. Bunlar; düşünce çekilmesi, düşünce yayılması, düşünce okunması, yorum yapan, tartışan, emir veren işitsel varsanılar, somatik varsanılar, sanrılı algılama, duygu ve davranışların başkalarının etkisi altında olduğu sanrılarıdır(16). Amerikan Psikiyatri Birliği (APA) tarafından DSM-I (Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı 1. Baskı) sınıflandırmasında şizofreni, şizofrenik reaksiyonlar olarak tanımlanmış, 1968’ de yayınlanan DSM-II’de şizofrenik reaksiyon terimi bırakılmıştır. DSM III’ün 1980’de basılmasıyla birlikte psikiyatride önemli bir değişiklik olmuştur (17). Bu basım, kuramlardan sıyrılmış bir yaklaşımla ruhsal hastalıkları betimleyici klinik özelliklerine göre tanımlayıp gruplayarak sınıflama ve tanı koymayı sağlamıştır(15). Ardından hazırlanan DSM-III-R ve DSM-IV tanı ölçütlerine açıklık getirmeye çalışmış, 1994 yılında yayımlanan DSM-IV’de tanı ölçütleri arasında negatif belirtilere de yer vermiştir. DSM-V’te ise Schneider belirtilerinin özgün olmaması ve acayip sanrıların ayrımının güvenilirliğinin düşük olması nedeniyle Schneider belirtilerine olan vurgu kaldırılmış, sanrı, varsanı ve dağınık konuşma belirtilerinden en az birinin olması yeterli sayılmıştır(18).

2.1.3. Tanı:

Şizofreni tanısı için herhangi bir laboratuvar testi bulunmadığından tanı, klinik olarak konmaktadır. Günümüzde Hastalıkların ve Bunlarla İlişkili Sağlık Sorunlarının Uluslar arası İstatistiksel Sınıflandırması 10. Baskı (ICD-10) ve DSM-IV-TR tanı sistemleri sıklıkla kullanılmaktadır. Şizofreni tanısını koymak için APA tarafından hazırlanan DSM tanı kriterleri dikkate alınmaktadır(20).

Yakın zamanakadar DSM-IV tanı ölçütleri kullanılırken 2013 yılında Türkçe versiyonu basılan DSM-V tanı kriterleri kitabının yayımlanmasıyla birlikte bazı yenilikler ve değişiklikler ortaya çıkmıştır(19). Bu değişiklikler şöyle sıralanabilir:

1. DSM-IV TR'deki "Şizofreni ve Diğer Psikotik Bozukluklar (Schizophrenia and Other Psychotic Disorders)" bölümünün ismi DSM-V'te "Şizofreni Spektrumu ve Diğer Psikotik Bozukluklar (Schizophrenia Spectrum and Other Psychotic Disorders)" biçiminde değiştirilmiştir. Bu değişiklikle şizofreniye benzer çeşitli bozuklukların aynı bozukluğun çeşitli düzeydeki görünüşleri olduğu yönünde bir görüş birliği oluşmuştur. Böylece artık DSM-V'te şizofreninin bazı tanı ölçütlerinin karşılandığı fakat fakat tüm tanı ölçütlerinin karşılanmadığı durumlar DSM-IV-TR'deki "Başka Türü Adlandırılmayan Psikotik Bozukluk" tanısı yerine "Belirlenmemiş Şizofreni Spektrumu ya da Diğer Psikotik Bozukluk" tanısı almaktadır(19).

2.DSM-V'te 'Şizofreni'nin A grubu tanı ölçütlerinde DSM-IV-TR'de belirtilen "Hezeyanlar bizar ise ya da halüsinasyonlar kişinin davranış ya da düşünceleri üzerine sürekli yorum yapmakta olan seslerden ya da iki ya da daha fazla sesin birbirleriyle konuşmasından oluşuyorsa A tanı ölçütlerinden yalnızca bir tanesinin karşılanması yeterlidir" dip notu kaldırılmış, ayrıca şizofreninin A grubu tanı ölçütlerindeki karşılanması gereken iki maddenin en az birinin "hezeyan, halüsinasyon ya da dezorganize konuşma" olması şartı da eklenmiştir. Bu değişiklik tanı güvenilirliğini artırmak için yapılmıştır(19).

3.DSM-IV-TR'de şizofreninin "Paranoid Tip", "Dezorganize (Hebefrenik) Tip", "Katatonik Tip", "Farklılaşmamış Tip", "Ardakalan (Rezidüel) Tip" olmak üzere bildirilen beş alt tipi güvenilirliği ve geçerliliği artırmak için kaldırılmıştır(19).

DSM- V'e göre şizofreni kriterleri(20) :

A.Aşağıdaki belirtilerden ikisinden (ya da daha çoğundan) her biri, bir aylık (ya da başarı ile tedavi edilmişse daha kısa) bir sürenin önemli bir kesiminde bulunur. Bunlardan en az birinin 1,2 ya da 3 olması gerekir:

- 1.Sanrılar
- 2.Varsanılar
- 3.Darmadağın konuşma
- 4.İleri derecede dağınık davranış ya da katatoni davranışı
- 5.Silik (negatif) belirtiler

B.Bu bozukluğun başlangıcından beri geçen zamanın önemli bir kesiminde iş, kişilerarası ilişkiler ya da kendine bakım gibi ,bir ya da birden çok ana alanda işlevsellik düzeyi, bu bozukluğun başlangıcından önce erişilen düzeyin belirgin olarak altındadır. (ya da çocukluk veya ergenlikte başlamışsa, kişilerarası, okulda ya da işle ilgili işlevsellik, erişilmesi beklenen düzeye erişemez.)

C.Bu bozukluğun süre giden bulguları en az 6 ay sürer. Bu 6 aylık evre, A tanı ölçütünü karşılayan, en az 1 aylık (ya da başarıyla tedavi edilmişse daha kısa süreli) belirtileri (açık evre belirtilerini) kapsamalıdır ve ön (prodromal) ve artakalan (rezidüel) belirti evrelerini kapsayabilir. Bu bozukluk, ön ya da artakalan evreleri sırasında, yalnızca silik (negatif) belirtilerle ya da bu hastalığın A tanı ölçütünde sıralanan iki ya da daha çok belirtinin eşik altı biçimleriyle (örn yadırganacak denli olağana aykırı inançlar, olağandışı algısal yaşantılar) kendini gösterbilir.

D.Şizoaffektif bozukluk ya da psikoz özellikleri gösteren depresyon ya da bipolar bozukluk dışlanır, çünkü ya 1) açık evre belirtileriyle eş zamanlı olarak major depresyon ya da mani dönemleri ortaya çıkmamıştır ya da 2) açık evre belirtilerinin olduğu sırada duygudurum dönemleri ortaya çıkmışsa bile, bunlar hastalığın açık ve artakalan dönemlerinin toplam süresinin az bir kesiminde bulunmuştur.

E. Bu bozukluk,bir maddenin (örn. kötüye kullanılabilen bir madde, ilaç) ya da başka bir sağlık durumunun fizyolojiyle ilgili etkilerine bağlanamaz.

F.Otizm açılımı kapsamında bir bozukluk yada çocuklukta başlayan bir iletişim bozukluğu öyküsü varsa,şizofreni tanısı konulabilmesi için gerekli diğer belirtilerin yanı sıra belirgin

sanrılar ya da varsanılar da en az bir aylık (başarıyla tedavi edilmişse daha kısa) bir süreyle varsa , ayrıca şizofreni tanısı da konur.

ICD-10 tanı ölçütleri ne göre şizofreni tanısı koyabilmek için (21):

Aşağıda yer alan A grubu belirtilerden en az 1 tanesi açıkça; eğer belirtiler açık değilse en az 2 tanesi ya da B grubu belirtilerden en az 2 tanesi; en az 1 aydır zamanın büyük kısmında sürmelidir:

A- Düşünce yankılanması, düşünce sokulması ya da çekilmesi ve düşünce yayımlanması Kontrol edilme, etkilenme ya da edilgenlik sanrıları (beden hareketlerini, özel düşünceleri, eylemleri ya da duyuları etkileyen); sanrılı algılama

Hastanın davranışlarını yorumlayan ya da kendi aralarında hastayı tartışan işitme varsanıları ya da bedenin belli bölgesinden gelen varsanısal sesler.

Tümü ile olanak dışı, kültüre uygun olmayan, süreklilik gösteren başka sanrılar. Örneğin dinsel/siyasal kimliğe ya da insan üstü güç ve yeteneklere sahip olma (hava durumunu denetleme, başka dünyalardan yabancılarla iletişim kurabilme gibi)

B- Herhangi bir türden inatçı varsanılar, bu varsanılar duygulanımla uyum göstermeyen gelip geçici ya da aşırı yüklü fikirlerle birlikte olmalı; ya da haftalarca, aylarca kesintisiz olarak her gün bulunmalıdır.

Düşünce akışında kopma ve başka düşünce sokulmaları, bunun sonucu oluşan çağrışımlarda dağınıklık (enkoherans), uygunsuz konuşma ya da neolojizm.

Katatonik davranış, örneğin eksitasyon, bedeni belli bir pozisyonda tutma, balmumu esnekliği, negativizm, mutizm ve stupor.

Negatif belirtiler, örneğin belirgin apati, konuşma azlığı, duygusal tepkilerde küntleşme ya da uygunsuzluk gibi; bu belirtiler genellikle sosyal çekilme ve sosyal performansın düşmesine yol açar; bu belirtiler depresyona ya da nöroleptik tedaviye bağlı değildir.

2.1.4. Epidemiyoloji:

Şizofreni hem yaygınlığı hem de genç yaşta ortaya çıkarak kişinin hayatında yol açtığı kayıplar açısından önemli bir halk sağlığı sorunudur. Dünya Sağlık Örgütü tarafından 1990 yılında yapılan ilk Global Hastalık Yüklü çalışmasında 18-44 yaş grubunda en fazla yeti yitimine yol açan on hastalık arasında yer alır, aynı çalışmanın 2010 yılında yapılan

tekrarında en fazla yeti yitimine yol açan ruhsal hastalıklar açısından ilk sıradadır(22). Tüm hastane yataklarının %25'inin işgal edilmesine, üretkenliğin yitimi ve sağaltımla ilişkili olarak yüksek maliyete, %20 daha kısa yaşam beklentisi ve %10-15 intihar oranına yol açmaktadır(23).

Şizofreninin toplumsal yaygınlığı; tanı ölçütleri zaman içinde değişmesine rağmen, dünya çapında belirgin farklılıklar göstermemektedir(17). Hayat boyu prevalansı 1/100'dür ve geçmiş bir yıl içerisinde erişkinlerdeki insidansı 5/1000'dir(24). Coğrafi dağılım olarak tüm dünyada şizofreni, görülme oranları benzerlik göstermekle(13)birlikte İsveç, İrlanda ve Hırvatistan'ın bazı bölgeleri ile Kanada'lı Katoliklerde yüksek, Tayvan ve Gana'daki bazı kabilelerde düşük yaygınlık oranları bildirilmiştir(25).

Cinsiyet farklılığı açısından bakıldığında erkeklerde %1.02, kadınlarda%1.05 oranında izlenmektedir(26). Hemen hemen eşit yaygınlıkta görülmekle birlikte, iki cinsiyette hastalığın başlama yaşı ve gidişi farklıdır. Kadın hastalarda gidiş erkeklere göre daha iyidir(25). Erkek şizofreni hastalarının yarısından çoğu, kadın şizofreni hastalarının ise üçte biri ilk kez 25 yaşından önce bir psikiyatri kliniğine yatırılmaktadır(13).

Şizofreni genellikle 45 yaşın altında ortaya çıkar. En sık ortaya çıktığı yaş dönemi erkeklerde 15-25, kadınlarda ise 25-35 yaşlarıdır. Ortaya çıkma yaşı kadınlarda orta yaşlarda tekrar yükselir. 45 yaşından sonra başladığında geç başlangıçlı şizofreni olarak tanımlanır(13). Geç başlangıçlı olgular, kadınlarda daha yüksek oranda görülmesi, daha iyi mesleki işlevsellik öyküsü, daha fazla pozitif belirti göstermeleri, düşük dozda ve iyi antipsikotik tedavi yanıtı ve daha az yıkıma uğramaları ile erken başlangıçlı olgulardan ayrılırlar (13,25). Hastalığın 10 yaşından önce ve 60 yaşından sonra başlaması nadirdir (27).

Şizofreni hastalarının sıklıkla hiç evlenmediği, boşanma ve ayrı yaşama oranlarının ise arttığı gözlenmiştir. Yapılan izlem çalışmaları bekar olmanın erkeklerde 12-50 kat, kadınlarda ise 3-15 kat şizofreni gelişimiyle daha fazla ilişkili olduğunu göstermiştir. Hiç evlenmemiş şizofreni hastalarının premorbid işlevselliğinin daha bozuk olduğu, psikozun daha erken yaşta başladığı ve hastalığın daha kötü bir gidiş gösterdiği izlenmektedir(28).

Ölüm oranı şizofreni hastalarında genel nüfusa göre iki kat yüksektir. Şizofreni hastalarında en önemli ölüm nedenleri intihar, kazalar ve diğer hastalıklardır. Bazı çalışmalar şizofrenik

hastaların % 80'ninden fazlasında aynı zamanda bir tıbbi hastalık olduğunu, bunların yarısından fazlasına ise tanı konamadığını bulmuştur. Şizofreni tedavisinde kullanılan antipsikotiklerin sebep olduğu metabolik sendrom da yaşam süresini kısaltan önemli bir risk faktörüdür(29).

2.1.5. Etiyoloji

Yüzyılı aşan süreden beri çok sayıda araştırmaya konu olan şizofreninin oluş nedenleri henüz aydınlatılamamıştır(14). Son yıllarda özellikle gen ve çevre etkileşimi üzerinde durulmaktadır (30). Etiyolojide rol oynayan önemli etkenler şunlardır:

2.1.5.1.Kalıtım:

Şizofreni yaygınlığı toplumda %1 iken, şizofreni hastalarının birinci derecede akrabalarında hastalık gelişme olasılığının yaklaşık 10 kat daha fazla olduğu bildirilmektedir. Gen ortaklığı derecesi arttıkça hasta olma riski de artmaktadır. Bir hastanın birinci derece akrabalarında ortalama şizofreni riski % 8-10'dur. Bu oran ebeveyninden biri şizofreni hastası olan çocukta %12, her iki ebeveyni şizofreni hastası olan çocukta %40, şizofreni hastasının kardeşinde %8 olarak belirlenmiştir(31). Akrabalık uzaklaştıkça bu oran düşmektedir. 3. derece akrabalarda % 2, yeğenlerde % 4, torunlarda % 5 sıklıkta gözlenmiştir (32).

Çevresel faktörlerin etkisini azalmak için yapılan ikiz ve evlat edinme çalışmalarına göre; eş hastalanma oranları tek yumurta ikizlerinde %31 – 78, çift yumurta ikizlerinde ise %12 – 28 olarak bildirilmiştir. Tek yumurta ikizlerinde eş hastalanma oranının çok yüksek olması şizofrenide kalıtımın etkisini desteklemektedir (33-35). Evlat edinme çalışmalarında, öz anne babası şizofreni hastası olan evlat edinilmiş çocuklarda psikotik bozukluklar spektrumu, öz anne babası şizofreni hastası olmayan evlat edinilmiş çocuklardan daha yüksek bulunmuştur(34-35). Ayrıca, öz anne babası şizofreni hastası olmayan ancak kendisini evlat edinen ailede şizofreni hastası olan çocuklarda şizofreni geliştirme riski artmamaktadır(33).

Aile, ikiz ve evlat edinme çalışmalarından elde edilen genetik epidemiyolojik sonuçlar, şizofreninin genetik ve çevresel etkenlere bağlı olarak gelişen multifaktöryel bir hastalık olmakla beraber şizofrenide poligenik kalıtımın varlığını da göstermiştir (36). Mendelyen kalıtım ile ilgili bilgi veren bağlantı çalışmaları, şizofrenide çelişkili sonuçlar ortaya

çıkarmışlardır. Geniş örneklemelerin kullanıldığı bağlantı analizi haritalama çalışmaları; şizofreni ile Alfa-7-nikotinik reseptör, DISC 1, GRM 3, COMT, NRG 1, RGS 4, G72, nöroregülin-1 ve dysbindin gibi gen bölgeleri ile ilişki bulunduğunu göstermiş(37), 1q, 2q, 5q, 6p, 8p, 10p, 13q, 15q, 18q, 22q kromozomlarında şizofreni için aday gen bölgelerinin bulunduğu dair kanıtlar elde edilmiştir (38-39). Bunlardan şimdilik en güçlü kanıt değeri olanlar neuroglylin – 1 (NRG-1) ve dysbindindir(39). Bu alandaki bilgiler gün geçtikçe güncellenmektedir(39).

2.1.5.2. Stres Yatkınlık Modeli ve Çevresel Etkenler

Tek yumurta ikizlerinde eş hastalanma oranı yüzde yüz değildir (36). Bu durum, şizofreni gelişiminde genetik etkenlerle birlikte hastaların büyük bir kısmında hastalığın ortaya çıkmasında çevresel risk etkenlerinin de genotiple etkileşip nöropatoloji ve bilişsel defektlerle sonuçlandığı şeklinde açıklanabilir. (40)

Stres yatkınlık kuramı şizofreni için nörodinamik bir modeldir(15). Bu modele göre; özel bir yatkınlığı bulunan bireyin stresli bir çevresel etkiyle karşılaşması üzerine şizofreni belirtileri gelişmektedir. Yatkınlığın ya da stresin biyolojik veya çevresel olabileceği ya da her ikisinin bir arada bulunabileceği; biyolojik temelin ilaç kötüye kullanımı, psikososyal stres ve travma gibi epigenetik faktörlerle de şekillenebileceği öne sürülmektedir (40). Şizofreniye özgü bir yaşam olayı tariflenememekte ancak hastalığın nökslerinden önceki sürelerde ve akut şizofreni belirtilerinin başlamasından önce kişinin yaşadığı ağır stresli yaşam olaylarının varlığından bahsedilmektedir(40). Şizofreni etiolojisinde rolü olduğu düşünülen başlıca çevresel faktörler; gebelik ve doğum komplikasyonları, etnik köken, azınlık olma durumu, göçmenlik, kentsel çevre ve düşük sosyoekonomik durum gibi sosyal nedenler, kannabis kullanımı ve çocukluk çağı travmaları olarak sıralanabilir (13, 14).

Şizofreni tanısı konmuş hastalarda doğum öncesi, doğum sırası ve sonrası komplikasyon öyküsü; sağlıklı kontrollerden, psikiyatrik rahatsızlığı olan diğer hastalardan ve sağlıklı kardeşlerinden daha sıktır ve bu nedenle bir risk etkeni olarak değerlendirilmiştir(41). Erken gebelik döneminde maternal folat eksikliğinin ve 2. trimesterinde influenza, toksoplazma, rubella, poliovirus ve herpes simplex gibi viral enfeksiyon geçirmenin şizofreni için bir risk etmeni olabileceği bildirilmiştir(41,42). Çalışmaların çoğunda, şizofreni hastalarında kış ve ilkbahar aylarında doğum öyküsü tespit edilmiştir(42). Bunun nedeni kesin olarak

kanıtlanamamakla beraber kış aylarında gebelikte enfeksiyon riskinin fazla olmasına bağlanmıştır. Kanama, diyabet, Rh uyuşmazlığı, preeklampsisi gibi gebelik komplikasyonları, düşük doğum ağırlığı, baş çevresinin kısa olması, konjenital malformasyonlar gibi fetal gelişim bozuklukları ve hipoksi riskini arttıran doğum komplikasyonları (rahim atonisi, asfiksi, acil sezeryan uygulanması gibi) etkenlerin şizofreni ile ilişkili olduğu gösterilmiştir(25). Doğum sırasında asfiksi öyküsünün şizofreni riskini arttırdığı, doğum sırasında Apgar skorunun 0-3 arasında olmasının ise özellikle negatif belirtilerin ön planda olduğu şizofreni ile ilişkili olduğu gösterilmiştir(43). Doğumsal komplikasyon öyküsü olan hastalarda hastalık başlangıç yaşının daha erken olduğu, komplikasyon ağırlığı arttıkça başlangıcın daha erken dönemde olduğu bulunmuştur (41). İleri baba yaşı da bazı araştırmacılar tarafından risk etkenleri arasında sayılmıştır ve bunun germ hücrelerinde oluşan “de novo” mutasyonlarla ilişkili olabileceği düşünülmüştür(44).

Şizofreninin ırklara göre daha az veya daha çok görüldüğünü düşündürecek veri yoktur. Ancak yapılan çalışmalarda göçmenliğin, aile öyküsünden sonra şizofreni etiyolojisinde en büyük etki büyüklüğüne sahip olduğu bildirilmiştir (45). On sekiz çalışmanın değerlendirildiği bir metaanalizde, birinci ve ikinci kuşak göçmenlerin şizofreni gelişimi için ortalama göreceli risklerinin 2.9 olduğu saptanmıştır. Özellikle İngiltere ve Hollanda’ da yapılan çalışmalarda göçmenlerde şizofreni riskinin 2-13 kat arttığı gösterilmiştir(46). Dışlanmış, sosyal olarak altdüzeyde, geleneksel desteklerden yoksun kalan yatkın kişilerde, karmaşık sosyal işlemler karşısına yürütücü işlevler açısından zorlanmasının tetikleyici olabileceği öne sürülmektedir. Bir çalışmada ten rengi veya etnik köken, yaş, cinsiyet, görünüm, cinsel yönelim ve engellilik gibi özellikler nedeniyle ayrımcılığa maruz kalmanın psikozun ortaya çıkışını etkilediğine ve bu durumun kronik olarak yaşanmasının sanrı oluşumuna katkıda bulunduğuna ilişkin kanıtlar sağlanmıştır (47).

Şehir ve kırsal arasında da şizofreni riski açısından farklılıklar mevcuttur. Yapılan çalışmalar, kentsel çevrede doğmuş olmanın ve yaşamının, şizofreni riskinin 2 ile 4 kat arttığını göstermiştir(48) Ayrıca sosyoekonomik düzeyi düşük bireylerde şizofreni daha sık görülür(48,49). Ancak etkilerin hangi düzenekler ile etiyopatogeneze rol aldığı henüz gösterilememiştir.

Özellikle erken ergenlik döneminde kannabis kullanımının ileride psikoz görülmesi açısından yüksek risk oluşturduğu gösterilmiştir(50).Yüksek düzeyde psikoz yatkınlığı olan bireylerin

kannabise maruz kaldığında psikotik deneyimler geliştirmesi olasılığının daha yüksek olduğuna ve psikoz gelişme riskinin kullanılan kannabis miktarı ve kannabis kullanım süresi ile ilişkili olduğuna dair bulgular saptanmıştır(50,51)

Strese duyarlı gelişim dönemlerinde karşılaşılan erken yaşam olaylarının nörobiyolojik gelişim süreçlerini etkilemesi, anormal nöral ağların gelişimine neden olması ve böylece psikotik hastalığın ortaya çıkışını kolaylaştırması olasıdır. Chungai ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada, yetimhaneden evlat edinilen Romanyalı yetimlerin, beyin yapılarındaki glukoz metabolizmasının kontrol gruplarıyla karşılaştırıldığında, bilateral olarak önemli ölçüde azaldığını, hafif nörobilişsel bozulma, dürtüsellik/dikkat sorunları ve sosyal defisitler geliştiğini göstermişlerdir(52). Son yıllarda çocukluk çağında travmaya maruz kalma ile psikoz ilişkisini araştıran geniş örneklemli çalışmalarda; çocukluk çağında travmaya maruz kalanlarda, maruz kalmayanlara göre psikotik bulgu gelişme oranının 1.7-15 kat fazla olduğunu belirtilmiştir(53).

2.1.5.3.Nörogelişimsel Teoriler ve görüntüleme çalışmaları:

Şizofreninin nöro-gelişimsel hipotezine göre şizofreni, beyin gelişimi sırasında oluşmaya başlayan bir hastalıktır. Erken dönemdemeydana gelen genetik ve epigenetik olaylar beyin gelişimini olumsuz etkilemekte, merkezi sinir sisteminde sinyal iletim bozukluklarına veya nöronlar arası bağlantıların hatalı olmasına yol açarak ileriki dönemlerde şizofreni belirtilerinin ortaya çıkmasına neden olabilmektedir (15). Yapılan çalışmalarda şizofreni hastalarında nörogelişimsel sapmalara işaret eden anomaliler izlenmektedir. Korpus kallozum yokluğu, geniş kavum septum pellucidum, gri cevher heterotipisi şizofrenide artmış oranda görülmektedir(15).

Şizofrenide ilk görüntüleme çalışmaları bilgisayarlı tomografi (BT) kullanılarak yapılmıştır ve lateral ventrikül dilatasyon saptanmıştır. Bu durum kötü gidiş ile birlikte(54). Yapılan manyetik rezonans çalışmalarında en tutarlı bulgular; lateral ve üçüncü ventrikülde dilatasyon, amigdala, hippokampus, parahippokampal girus dahil orta temporal lob girusu, üst temporal girusta hacim azalmasıdır(55). Bazı çalışmalarda üst temporal girus hacmindeki azalmanın varsanılar ve elektrofizyolojik değişikliklerle, orta frontal korteks hacim azalmasının ise negatif belirtilerle ilişkili olduğu bildirilmiştir (56). Fonksiyonel görüntüleme ile ilgili çalışmalarda en tutarlı bulgu frontal loblarda azalmış kan akımı yani

hipofrontalitedir(57,58). Bu azalma, frontal bölgelerle birlikte; limbik sistem yapıları,talamus, bazal gangliyonlar ve serebellumda da saptanmıştır(58). Manyetik rezonans spektroskopisi çalışmaları şizofreni hastalarının frontal loblarında nöron ölümüne işaret eden N–asetil aspartat yoğunluğunda azalma saptamışlardır(59).

Postmortem çalışmalarda, şizofreni hastalarında patolojik değişikliklerin en sık prefrontal korteks, entorinal korteks, hipokampus ve talamusta olduğu gösterilmiştir. Kortikal ve hipokampal nöronlarda küçülme, hipokampusta sinaptikve dendritik belirteçlerde azalma ve entorinal kortekste displazi, prefrontal korteksile bağlantılı olan dorsal talamusta ise nöron sayısında azalma en çok bilinen patolojik inceleme bulgularıdır. Nöropatoloji çalışmalarının çoğunda, şizofreni hastalarının beyinlerinde gliosis olmadığı tespit edilmiştir. Bu durum şizofrenide nörodejeneratif değil, nörogelişimsel bir sürecin rol aldığı kanıtı olarak yorumlanmaktadır(60).

2.1.5.4.Nörotransmitterlerin Rolü

Şizofreninin patofizyolojisinde dopamin, glutamat, serotonin ve gama amino bütirik asit gibi nörotransmitter sistemlerin rol oynadığı düşünülmektedir.

2.1.5.4.1.Dopamin:

Dopamin hipotalamusta, arkuat ve kaudat çekirdekler ile merkezi ve periferik sinir sisteminin çeşitli bölgelerinde sentezlenen önemli bir biyolojik amin olup şizofreni konusunda en çok adı geçen nörotransmitterdir(14). Dopamin hipotezine göre şizofreni; aşırı dopaminerjik aktivitenin sonucu olarak ortaya çıkar(25). Bu varsayımın en önemli dayanağı tedavide kullanılan bütün antipsikotik ilaçların birer dopamin reseptörü antagonisti olmasıdır. Ayrıca amfetamin ve kokain gibi dopamin etkinliğini arttıran maddelerin normal kişilerde psikoz benzeri bir tabloya yol açması ve yine levodopa gibi dopaminerjik agonistlerin şizofrenik hastaların çoğunda semptomları alevlendiriyor olması da bu varsayımı destekleyen gözlemlerdir (13).

Dopaminerjikyolak üç nöronal sistemden oluşmaktadır. Bunlar: mezolimbik-mezokortikal sistem, nigrostriatal sistem ve tuberoinfundibuler sistem şeklindedir. Antipsikotik ilaçlar etkilerini mezolimbik-mezokortikal sistemdeki dopamin reseptörleri üzerinden göstermektedir. Nigrostriatal sistemdeki dopamin reseptör blokajı antipsikotiklerin ekstrapiramidal yan etkilerden ve tuberoinfundibuler sistemdeki dopamin reseptör blokajı

prolaktin salınımındaki artıştan kaynaklanan hormonal yan etkilerden sorumlu tutulmaktadır(25). Mezolimbik sistemdeki dopamin artışı hastalığın pozitif belirtilerinden, mezokortikal sistemdeki dopamin yetersizliğinin ise negatif belirtilerden ve bilişsel kayıplardan sorumlu olduğu kabul edilmektedir(61). Yine bunla ilişkili olarak D2, D3, D4 reseptörlerinin duyarlılığındaki artış pozitif belirtilerden, D1 ve D5 reseptörlerinin duyarlılığındaki azalma negatif belirtilerden ve bilişsel işlevlerdeki kayıptan sorumlu tutulmuştur (13, 61).

2.1.5.4.2.Serotonin:

Serotonin ve triptamin türevlerinin halüsinojenik etkisi bilinmektedir. Bu bilgiye dayanarak şizofreni patofizyolojisinde etkili olabileceği 1950'lerde ortaya atıldı ancak yapılan çalışmalarda şizofrenili hastaların beyinlerinde serotonin ve yıkım ürünlerinin düzeylerinde fark bulunamayınca bu hipotezden vazgeçildi. Serotonin reseptörlerini antagonist etkisi yüksek olan klozapinin tedavi başarısı bu konudaki ilgiyi tekrar arttırmıştır(14). Dopaminerjik ve serotonerjik yollar birbirleriyle ilişkili olup, şizofreni tedavisinde kullanılan antipsikotik ilaçların (klozapin, risperidon, sertindol) hem dopaminerjik hem de serotonerjik antagonist özellikleri bulunmaktadır(12). Şizofreni hastalarında kortekste 5-HT_{2A} yoğunluğunda azalma, 5-HT_{1A} yoğunluğunda ise artma bulunmuştur(62). Bu sonuçların özgül bulgular mı yoksa antipsikotik kullanımına sekonder mi ortaya çıktığı tartışmalıdır(14).

2.1.5.4.3.Glutamat:

Glutamatın N-metil D-aspartat (NMDA) reseptörünü bloke ederek etki gösteren fensiklidinin şizofreni benzeri klinik tabloya yol açması, glutamat sisteminin şizofrenideki rolüne dikkat çekmektedir(63). Glutamatın etkisine dair öne sürülen mekanizmalar hipokampal ve kortikal nöronlarda ekzitotoksik hasar olması, nörogelişim sırasında glutamaterjik nöronlarda anormal budanma olması, dopamin ve glutamat sistemleri arasındaki etkileşim şeklinde açıklanmıştır. (16). Ayrıca şizofreni hastalarının beyin omurilik sıvılarında azalmış glutamat düzeylerinden bahsedilmiştir(64).

2.1.5.4.4. GABA(GAMA AMİNO BÜTİRİK ASİD):

Beyindeki ana inhibitör nörotransmitterdir. Bazı şizofreni hastalarında hipokampusta GABA_A nöronlarda kayıp, kortikal GABA_A ara nöronlarda azalma, prefrontal kortekste GABA-A reseptör yoğunluğunda artma olduğu saptanmıştır (14). Teorik olarak inhibitör GABA_A nöron kaybı dopaminerjik ve noradrenerjik nöronlarda hiperaktiviteye yol açarak

şizofreninin pozitif belirtilerine neden olabilir.(15) Ayrıca şizofrenideki uyku bozukluklarında da GABA sisteminin de etkisi olduğu düşünülmektedir.(65)

2.1.5.4.5.Norepinefrin:

Norepinefrin sisteminin, tek başına değilse de, diğer nörotransmitter sistemleriyle birlikte şizofrenide rol oynadığı düşünülmektedir. Paranoid belirtilerin baskın olduğu hastalarda BOS ve plazma norepinefrin düzeyinde artma olduğu bildirilmiştir. Ancak, norepinefrin düzeyindeki anormallik şizofreniye özgü olmayıp, duygudurum bozukluklarında da görülmektedir(25). Bazı hastalarda klozapinin çok etkili olması noradrenerjik sistemdeki güçlü etkisine bağlanmıştır (66).

Ayrıca; P maddesi, nörotensin, asetilkolin, nikotin şizofrenide çalışılan diğer nörotransmitterlerdendir(13).

2.1.6. Tedavi:

Şizofreni tedavisinde üç temel hedef vardır:

1. belirtilerin azaltılması veya ortadan kaldırılması,
2. psikososyal işlevselliğin ve yaşam kalitesinin maksimum derecede artırılması,
3. kişisel yaşam hedefleri kazanmasına yardımcı olacak şekilde iyileşmenin desteklenmesi(67).

Bu tedavisüreci akut dönem ve sürdürüm dönemi olmak üzere başlıca iki dönemi içermektedir. Akut dönem yeni bir atak veya belirtilerin akut şekilde alevlenmesi ile başlar ve belirtilerin azalmasına yada hastanın beklentisi olan “iyileşme” seviyesine gerilemesine kadar devam eder. Sürdürüm dönemi ise akut dönemi izleyen tedavinin devam ettiği süreçtir. Sürdürüm dönemi uzun süreli tedavi dönemini ve rehabilitasyonu içerir(68).

2.1.6.1.Şizofrenide Akut Dönem Tedavisi

Şizofrenide akut dönem sağaltımına ait sürecin dört ana hedefi bulunmaktadır(69):

1. Belirtilerin yatıştırılması,
2. Davranış bozukluklarının tedavisi,
3. İlaç seçimi ve doz ayarlaması ile kısa ve uzun vadeli tedavi planının yapılması,
4. Atağın düzelmesinin sağlanması.

Hastaneye yatış kendine veya başkalarına ciddi tehdit oluşturan veya kendilerine bakamayacak derecede dezorganize olmuş ya da sanrıların/varsanıların etkisi altında olan hastalar için endikedir. Ayrıca tanıyı netleştirmek, kronik hastalarda rehabilitasyonu sağlamak ya da psikososyal işlevselliği arttırmak için yapılabilir (68). Hastaneye yatırma hastalık stresini azaltır. Günlük aktivitelerine dönmesine yardım eder. Kısa süreli yatışların hızla tedavi düzenlendiğinde uzun yatışlar kadar etkili olduğu çalışmalarda gösterilmiştir(69).

Antipsikotik ilaçların kullanımı, şizofrenide akut episodların tedavisinde kaçınılmazdır. Antipsikotik tedavi öncesi hastanın laboratuvar, elektrofizyolojik ve radyolojik tetkikler yapılmalıdır. Tipik ve atipik antipsikotik ilaçların önerilen doz aralıkları ve eşdeğer dozları Tablo-1’de verilmiştir. Antipsikotik ilaç seçimi, hastaların daha önceki antipsikotik tedavileri, semptom cevabının derecesi, yan etki profili ve hastanın tercihi (kullanım şekli de dahil olmak üzere) göz önünde bulundurularak yapılır. Atipik antipsikotikler, düşük EPS oranı ve tardiv diskinezi riski olduğundan öncelikli olarak düşünülmelidir(70). Fakat daha öncesinde tipik antipsikotiklerle başarılı olarak tedavi edilen hastalarda, birinci sırada tipik antipsikotikler kullanılabilir.

Tablo-I: Yaygın kullanılan antipsikotiklerin önerilen doz aralıkları ve eşdeğer dozları

Tablo-I Yaygın kullanılan antipsikotiklerin önerilen doz aralıkları ve eşdeğer dozları

Antipsikotik	Önerilen doz aralığı (mg/gün)	Klorpromazine eşdeğer doz (mg/gün)	Yarılma ömrü (saat)
Birinci kuşak ajanlar			
Fenotiyazinler			
Klorpromazin	300-1000	100	6
Flufenazin	5-20	2	33
Mesoridazin	150-400	50	36
Perfenazin	16-64	10	10
Tiyoridazin	300-800	100	24
Triflufenazin	15-50	5	24
Butirofenon grubu			
Haloperidol	5-20	2	21
Diğerleri			
Loksapin	30-100	10	4
Molindon	30-100	10	24
Tiyotiksen	15-50	5	34
İkinci kuşak ajanlar			
Aripiprazol	10-30		75
Klozapin	150-600		12
Olanzapin	10-30		33
Ketiyapin	300-800		6
Risperidon	2-8		24
Ziprasidon	120-200		7

2.1.6.2.Şizofrenide Sürdürüm Tedavisi

Şizofrenide akut dönemi takip eden düzelme döneminde de tedavinin çeşitli amaçları bulunmaktadır. Bu amaçlar;

1. Belirtilerin kontrolünü devam ettirmek,
2. Hastanın stresini en aza indirmek,
3. Alevlenmeyi önlemek için destek sağlamak,
4. Hastanın toplum içine uyumunu sağlamak,
5. Belirtilerdeki yatışmanın devamını sağlamak,
6. Düzelmeyi kalıcılığını sağlamak, olarak sıralanabilir.

İyileşme döneminde, hastanın kullandığı antipsikotik ilaç tedavisine en az yan etki ile yeterli yanıt verdiği düşünülüyorsa, bu tedaviyi en az 6 ay boyunca aynı dozda almaya devam etmesi önerilmektedir(70).

Şizofreni hastalarında tedaviye uyum en ciddi sorunlardan birisidir(71). İlk atak hastalarında, tedavinin ilk yılı içinde tedaviye uyumsuzluk oranı %40-60 civarındadır(72). Bu durumda hasta ve yakınlarıyla uyumsuzluğun nedenleri görüşülmeli, ilacın etki düzenekleri hastanın ve ailenin anlayabileceği biçimde anlatılmalıdır.

İlk atak sonrasında hastaların birçoğu tedavinin kesilmesi konusunda isteklidir. İlk atak hastada, ilaç kesimin izleyen 2-5 yıl içinde yinelenme oranı %70-90 gibi yüksek düzeydedir ve ilaç kesimi sonrası hastaların ancak %15-20 kadarı stabil durumda kalmaktadır(73).

Şizofrenide sürdürüm tedavisine ilk epizoda en az iki yıl, tekrarlayan epizodlarda ise en az 5 yıl devam edilmesini belirten çalışmalar mevcuttur(74). Yapılan diğer çalışmalarda ise hastada agresif davranışlar, şiddet ya da intihar girişimleri gibi durumlar varsa tedavinin 5 yıldan daha uzun süre devam etmesi bildirilmiştir(75).

2.1.6.2.1.Antipsikotik Tedavi

Klasik (tipik) antipsikotikler arasında klorpromazin, tiyoridazin, trifluoperazin, flufenazin, perfenazin, zuklopentiksol, flupentiksol, haloperidol ve pimozid, atipik antipsikotikler

arasında klozapin, amisülpirid, risperidon, ketiyapin, olanzapin, ziprasidon, sertindol aripiprazol ve paliperidon yer almaktadır(25).

Şizofreni tedavisinde kullanılan antipsikotik ilaçların gelişim öyküsü 1950 yılında sentezlenen klorpromazinle başlar(76). Dopamin reseptör antagonisti klasik antipsikotikler özellikle pozitif belirtilerin tedavisinde etkilidirler. Pozitif belirtileri bunların ortaya çıkmasından sorumlu mezolimbik dopaminerjik etkinliğinin artışı D2 reseptör antagonizması ile düzeltirler(25). Antipsikotik etkinin oluşabilmesi için striatal D2 reseptör blokajının en az % 65-70 arasında olması gerektiği ve %80'nin üzerindeki D2 reseptör blokajının ise ekstrapiramidal sistem yan etki etki riskini arttırdığı saptanmıştır(77). Ancak tüberoinfundibular, mezokortikal, ve nigrostriatal dopaminerjik yollarda da aynı etkiye sahip olan klasik antipsikotikler, mezokortikal yolda dopamin aktivitesindeki azalmaya bağlı olarak ortaya çıktığı düşünülen negatif belirtiler üzerinde etkisiz kalmaktadır(78). Ayrıca tüberoinfundibuler yolaktaki dopaminerjik blokajın prolaktin artışına, nigrostriatal yolaktaki blokajında EPS yan etkilerine ve tardiv diskineziye yol açtığı aynı çalışmalarda vurgulanmıştır(78). Klasik antipsikotiklerin akatizi, akut distoni, nöroleptik malign sendrom, tardivdiskinezi gibi ciddi yan etkileri bulunmaktadır(78).

Klozapinin kullanıma girmesiyle, “tipik” bir antipsikotik olan haloperidolden farklı özellikleri olması nedeniyle serotonin-dopamin antagonistleri olan yeni antipsikotikler “atipik antipsikotik” olarak adlandırılmıştır(78). Atipik antipsikotik ilaçların psikotik semptomların tedavisinde tipik antipsikotik ilaçlar kadar etkili oldukları; negatif, kognitif ve depresif semptomlar üzerinde ise daha olumlu etkilerinin olduğu bildirilmiştir(79). Tipik antipsikotiklerden farklı olarak nigrostriatal nöronlardan çok mezolimbik nöronlar üzerine etkilidir ve 5-HT₂ reseptörlerine afinitesi D2 reseptörlerine olan afinitelerinden daha yüksektir(25). Buyüzden bu ilaçlar daha az parkinson benzeri semptomlara (bradikinezi, dişli çark rijiditesi, akinezi, akatizi, kas katılığı ve akut distonik reaksiyon) neden olurlar ve tardiv diskinezi için daha az risk taşımaktadırlar(80). Etkileri kişisel özelliklerle değişse de toplamda, klozapin hariç diğer atipik antipsikotiklerin birbirinden daha üstün oldukları gösterilememiştir(79).

2.1.6.2.2.EKT (Elektrokonvulsif tedavi)

Şizofreni için temel somatik tedavi yöntemlerinden biri de elektrokonvulsif tedavidir (EKT). Antipsikotik ilaçların gelişmesiyle günümüzde daha nadir kullanılır hale gelmiştir(25). Özellikle katatonik şizofrenide, ağır ajitasyon gösteren hastaların denetiminde EKT uygulanabilir(14,25). Tedaviye direnç olduğunda klozapinle birlikte EKT uygulanmasından bazı hastaların yararlandığı gösterilmiştir(81).

2.1.6.2.3.Psikososyal tedaviler

Şizofrenili bireylerin ilaç tedavisi zorunludur, akut dönemde psikoterapinin etkinliği gösterilememiştir, ancak tedavinin ilk dönemlerinden itibaren iyi hasta-hekim ilişkisinin kurulmasını sağlayan destekleyici yaklaşımın gerekliliğine dair kanıtlar bulunmaktadır(82). Sürdürüm tedavisinde hastaların toplumsal işlevsellik kazanmalarını sağlamada farmakolojik tedavinin etkisi sınırlıdır ve psikososyal girişimler gereklidir. Şizofreni prognozuyla ilgili yapılan çalışmalarda ilaç tedavisiyle psikososyal girişimlerin bir arada kullanıldığı gruplardaki sonuçlar, bu tedavilerden herhangi birinin tek başına uygulandığı gruplardaki sonuçlara nazaran daha iyi bulunmuştur(83). Yalnızca ilaç tedavisi alanlarda 1 yıl içinde alevlenme ve yeniden hastaneye yatma olasılığı %40 iken, hasta ve ailesine yönelik destekleyici psikoterapi ve eğitim verildiğinde bu oran %20'ye düşmektedir(83). Davranış tedavisi, aile tedavisi, grup terapisi, sosyal beceri kazandırma tedavileri, bireysel psikoterapi, toplumsal beceri kazandırma eğitimi, psikososyal tedavilere örnek olarak sayılabilir(25).

2.1.7. Gidiş ve sonlanım:

Şizofreninin ilk belirtileri tipik olarak ergenlikte başlar ve alevlenme ve remisyonlarla gider. Hastadan hastaya farklı prognoz özellikleri gösterir. Klasik olarak kronik tabloya akut alevlenmeler ve remisyonların eşlik etmesiyle seyreder. Kişilik değişikliklerinin görülebildiği, kişinin yavaş yavaş içine kapanmaya, kendine özgü bir dünyaya girmeye başladığı, çok sayıda olgunun ise yoğun prepsikotik anksiyete belirtileri gösterdiği, kendi bedeni ile yoğun uğraş sergilediği, özbakım ve kişilerarası ilişkilerini ihmal edilebildiği prodromal bir dönemin ardından; bazı hastalarda hastalık yıllarca sinsi ve yavaş bir seyir sürerken arada aktif hastalık dönemleri, akut alevlenmeler ortaya çıkabilir(13,14). Bu dönemler kendiliğinden ya da çoğu zaman tedaviyle yatıştır. İlk psikotik epizodun ardından hasta giderek iyileşir ve uzun süre

görece normal bir işlevsellik düzeyini sürdürebilir. Buna karşın hasta genellikle yeni bir epizod geçirir ve tanı konduktan sonraki ilk 5 yıl içerisindeki hastalık biçimi genellikle hastalığın gidişinin nasıl olacağı hakkında fikir verir. Geçirilen her psikotik epizod hastanın işlevselliğinde daha fazla yıkıma neden olur (14). Bazen psikotik epizodu depresyon izler. Zaman içerisinde hastalığın pozitif belirtilerinin şiddeti azalma eğilimi gösterir ve daha çok negatif belirtilerin baskın olduğu, rezidüel şizofreni türüne dönüşebilir(14). Bazı hastalarda ise aktif pozitif belirtiler yıllarca sürebilir (kronik paranoid şizofrenide olduğu gibi)(13).

Hastalığın gidiş ve sonlanışını önceden kestirmek hemen hemen olanaksızdır ancak prognozu öngörmede olumlu ve olumsuz gidiş göstergelerini göz önünde bulundurmak gereklidir. Şizofrenide iyi prognoz belirleyicileri olarak; ani ve geç başlangıç, affektif belirtilerin olması, paranoid ve katatonik tip, evli olma, konfüzyon varlığı, destek sistemlerinin iyi olması ve hastalık öncesi işlevselliğin iyi olması, yapısal beyin anomalisi olmaması, nörokognisyonun normal olması sayılabilir(74). Kötü prognoz belirleyicileri olarak; sinsi ve genç yaşta başlangıç, bekar ya da boşanmış olma, dezorganize ya da ayrışmamış tip, negatif belirtiler, bellek ve yönetici işlev bozukluğunun varlığı, hastalık öncesi işlevselliğin kötü olması, hastalık süresince birlikte alkol madde kullanımı ve hastalığın sık tekrarlaması sayılabilir(84).

Hastalığın ilk tanı sonrası 5 yıllık seyri hastanın gidişatıyla ilgili ipuçları verir(13).Yapılan çalışmalara göre hastaların ortalama üçte birinde; hafif semptomların eşlik ettiği, görece daha iyi gidişli bir seyir izlenmektedir. Kalan üçte ikilik kısımda daha orta şiddette semptomlar izlenmektedir. İş ve sosyal fonksiyon alanı incelendiğinde de benzer bir sonuca rastlanmaktadır. İlk epizot şizofreni hastalarının çok merkezli 15 yıllık izlemi sonucunda, %33 hastada çok iyi ve iyi sonuçlar elde edilirken, % 23 hasta orta ve % 44 hasta zayıf sosyal fonksiyona sahip olarak bulunmuştur(85).

Uzun dönem mortalite oranları, genel popülasyonda aynı yaş grubu ile kıyaslandığında erkeklerde beş kat, kadınlarda iki kat daha fazla izlenmektedir (86). Şizofrenide görülen artmış mortalite ise özellikle intihar, kazalar, akciğer hastalıkları, tip 2 diyabet ve kardiyovasküler hastalıklar ile ilişkilidir(13). Hastalarda ortalama yaşam süresi 10 yıl kadar kısalmıştır.

2.2. ŞİZOAFEKTİF BOZUKLUK

2.2.1.Tanım:

Şizoaftaktif bozukluk kavramı psikiyatrinin tanısai karmaşıa içinde kaldığı bir tanı grubudur. Şizoaftaktif bozukluk tanısı için şizofreni veya duygudurum bozukluğunun bir tipi olduğu, ayrı ve bağımsız üçüncü bir psikoz olabileceğı, şizofreni ve duygudurum bozuklukları arasında bir durum olarak değeriendirilmesi gerektiğıveya hepsinden ayrı olarak heterojen bir durum şeklinde algılanabileceğı şeklinde farklı görüşler ileri sürülmektedir(87). Çalışmaların çoğunda şizoaftaktif bozukluk, şizofreniye göre hastalık öncesinde işlevselliğinin daha yüksek olduğu, tetikleyici bir olayın saptanabildiğı, döngüsel ve hızlı başlangıclı belirtilerin görüldüğü ve iyileşme oranlarının görece daha yüksek bulunduğu bir rahatsızlık olarak tanımlanır(88).

2.2.2.Tarihçe:

Emil Kraepelin endojen psikozları, progresif yıkım ve kötü prognoz ile seyreden “dementia praecox” ve iyi prognozlu olan hafifleyerek seyreden manik-depresif delilik olarak ikiye ayırmıştır(89). Zending, vakalarınhepsinin iki kategori ile sınıflandırılmayacağına dikkati çekerek Kraepelin’in dikotomi kavramının zayıflıklarının altını çizmiş ve Kurt Schneider bu gibi vakalar için “aradaki vakalar” terimini türetmiştir (90). Jacob Kasanin ilk defa şizoaftaktif psikozlar terimini hem şizofreni hem duygulanım bozukluğu belirtileri olan hastaları tanımlamak için kullanmıştır(88). Takip eden aylar ve yıllarda şizoaftaktif psikozlar, Kraepelin’in kategorilerine uymayan, ağır duygulanım ve psikotik sendromların birlikte görüldüğü durumları tarif etmek için kullanılan bir terim olmuştur. Şizofreni ve manik depresyondan farklı ancak ikisinin de özelliklerini taşıyan bir tanı kavramı gittikçe genişlemeye başlamıştır(91).

Amerikan Psikiyatri Birliğinin sınıflandırma kitapçığının ilk baskısında (DSM-I, 1952), şizoaftaktif bozukluk şizofreninin bir alt tipi olarak değeriendirilmiştir (şizofreninin şizoaftaktif tipi). DSM-II’de (1968) şizoaftaktif bozukluk, şizofreninin bir alt tipi olarak kabul edilmeye devam etmiş ancak eksite ve deprese alt tipler olarak ikiye bölünmüştür. DSM-III’de(1980) şizoaftaktif bozukluk hala kalıntı bir kategori, bir son çare tanısıdır. Şizofreni, major duygulanım bozuklukları ve şizofreniform bozukluk tanı ölçütlerini karşılamayan şizofreni ve duygulanım belirtilerinin beraber görüldüğü bir psikotik hastalık olarak tanımlanmıştır.

DSM-III-R’de (1987), şizoafektif bozukluk daha açık bir şekilde tarif edilmekle birlikte başka bir yerde, “sınıflandırılmayan psikotik bozukluklar” başlığının altına yerleştirilmiştir(92). DSM-IV’te (1994) şizoafektif bozukluk tanısına daha fazla önem verilmiş ve “şizofreni ve diğer psikotik bozukluklar” başlığı altında sınıflandırılmıştır(93). DSM-IV-TR’de ise, bozukluğun dönemsel veya süregelen olması gibi seyir özelliklerine değinmeden, duygudurum ve şizofrenik belirtilerin eş zamanlı ortaya çıktığı kesintisiz bir hastalık tanımlanmıştır(89).

2.2.3.Tanı:

DSM-V’te “Şizoaffektif Bozukluğun” C tanı ölçütünde,“Bir duygudurum epizodu için tanı ölçütlerini karşılayan semptomlar, hastalığın aktif ve rezidüel dönemlerinin toplam süresinin önemli bir kesiminde bulunur.” ifadesi “..toplam sürenin büyük bir çoğunluğunda bulunur.” şeklinde değiştirilerek kavramsal ve psikometrik gerekçelerle tanıyı daha güvenilir, daha geçerli ve daha stabil yapacağı düşünülmüştür (19).

Şizoaffektif bozukluk için DSM V Tanı Ölçütleri (20):

A. Aralıksız süregiden bir hastalık dönemi sırasında kimi zaman, şizofreni için A tanı ölçütlerini (sanrılar, varsanılar, dezorganize konuşma, ileri derecede dezorganize ya da katatonik davranış ve negatif belirtiler) kapsayan belirtilerle eşzamanlı olarak ya bir majör depresif epizod ya bir manik epizod ya da bir karışık epizod olur.

Not: Majör depresif epizod A1 tanı ölçütünü içermelidir: depresif duygudurum.

B. Hastalığın aynı dönemi sırasında, belirgin duygudurum belirtilerinin olmadığı en az 2 hafta boyunca sanrılar veya varsanılar bulunur.

C. Yeğin bir duygudurum döneminin tanı ölçütlerini karşılayan belirtileri, hastalığın açık ve rezidüel kesiminde, toplam sürenin büyük bir çoğunluğunda bulunur.

D. Bu bozukluk bir maddenin (örn. ilaç kötüye kullanımı veya tedavi amaçlı kullanılan bir ilaç) ya da genel tıbbi bir durumun doğrudan fizyolojik etkilerine bağlı değildir.

Tipini belirtiniz:

-İkili tip: Bu bozukluk bir manik ya da karışık hecme içeriyorsa (ya da bir manik, bunun yerine bir karışık hecme ve majör depresif hecmeler)

-Depresif tip: Bu bozukluk sadece majör depresif hecmeler içeriyorsa.

Şizoaffectif Bozukluğun ICD-10 Tanı Ölçütleri(21):

Not: Bu tanı şizofrenik ve duygudurum belirtilerinin sayı, şiddet ve süresi arasındaki yaklaşık bir dengeye bağlıdır.

G1. Bu bozukluk orta derecede veya ciddi bir duygudurum bozukluğun tanı ölçütlerine uymalıdır.

G2. Aşağıda sıralanan belirti gruplarının en az 1 tanesi en az 2 haftalık bir süre boyunca ve bu sürenin çoğu bölümünde görülüyor olmalıdır (bu gruplar yaklaşık olarak şizofreninin aynısıdır).

1. Düşüncelerin duyulması, düşünce sokulması veya çekilmesi, düşünce yayınlanması (paranoid, hebefrenik veya katatonik şizofrenideki G1(1)a ölçütleri)
 2. Açıkça vücuda veya ekstremitelere hareketlerine veya özgül düşünce, hareket veya duyulara atfedilen kontrol, etkilenme veya pasivite sanrıları (paranoid, hebefrenik veya katatonik şizofrenideki G1(1)b ölçütleri)
 3. Hastaya komut veren veya hastanın davranışları üzerinde yorumda bulunan veya vücudun çeşitli parçalarından gelen işitsel varsanılar (paranoid, hebefrenik veya katatonik şizofrenideki G1(1)c ölçütleri)
 4. Kültürel olarak uygunsuz olan ve tamamen imkansız olan, grandiyöz ve persekütuar olmayan sanrıları (paranoid, hebefrenik veya katatonik şizofrenideki G1(1)d ölçütleri) (örn. başka dünyaları ziyaret ettiği, nefes alış veriş ile bulutları kontrol ettiği, hayvanlarla veya bitkilerle konuşmadan iletişim kurduğu gibi)
 5. Geniş ölçüde alakasız veya enkoherer konuşma veya neolojizmlerin çok sık kullanılması, (paranoid, hebefrenik veya katatonik şizofrenideki G1(2)b ölçütleri)
 6. Geçici fakat sık tekrarlayan katatonik davranışlar (postür bozukluğu, balmumu esnekliği, negativizm gibi) (paranoid, hebefrenik veya katatonik şizofrenideki G1(2)c ölçütleri)
- G3. G1 ve G2' deki ölçütler hastalığın aynı epizodu içinde mevcut bulunmalı ve kısmi bir bölümünde bir arada bulunmalıdır. Hem G1 hem de G2 deki belirtiler klinik görünümde baskın olmalıdır.

G4. Çoğunlukla kullanılan dışlama ölçütü: Hastalık organik ruhsal bir bozukluğa veya psikoaktif madde kullanımına, bağımlılığına veya çekilme belirtilerine bağlı olarak ortaya çıkmamalıdır.

Şizoaftaktif bozukluk (manik tip)

a. Genel ölçütler karşılanmalıdır

b. Manik bozukluk ölçütlerinin karşılanmasıdır

-Diğer şizoaftaktif bozukluklar

-Şizoaftaktif bozukluk, ayırt edilmeyen tip.

Öneriler: Eğer gerekli görülürse aşağıdaki şekilde hastalığın gelişimine bağlı olarak daha ileri alt tipler uyarlanabilir:

-Birlikte görülen duygudurum ve şizofrenik belirtiler

-Şizoaftaktif bozukluk G2 ölçütlerinde belirtilen belirtiler

-Duygudurum belirti süresinin dışında bir arada görülen aftaktif ve şizofrenik belirtiler.

2.2.4.Epidemiyoloji:

Şizoaftaktif bozukluğun epidemiyolojisine dair çok az veri bulunmaktadır ve tanımındaki çeşitlilik mevcut verilere dayanarak kesin yaygınlık tahminleri yapmayı güçleştirmektedir. Şizoaftaktif bozukluk tahmini yaygınlığı %0,2 ile %1,1 aralığındadır(94).

Bozukluğun prevalansı erkeklerde kadınlara göre ve özellikle evli kadınlara göre daha düşük bulunmuştur; kadınlardaki başlangıç yaşı şizofrenide olduğu gibi erkeklere göre daha ileri yaşlardadır(13).

Aile çalışmalarında da şizoaftaktif bozukluğu bulunan kadın hastaların akrabalarında erkek hastaların akrabalarına oranla daha fazla şizofreni ve depresif bozukluk görülmektedir(95). İki uçlu alt tipte kadın-erkek oranı eşitken depresif alt tip kadınlarda daha fazla görülür(25). Sınırlı verilere rağmen, şizoaftaktif bozukluk çalışma grubu, psikotik ve duygudurum

bozuklukları aile öyküsü olmasını şizoaftif bozukluk için önemli bir risk faktörü olarak tanır. Yeni büyük ölçekli bir çalışmanın sonuçlarına göre, birinci derece akrabalarında ruhsal hastalık öyküsü olanların birinci derece akrabalarında ruhsal hastalık öyküsü olmayanlara oranla rölatif riski 2.76 olarak saptanmıştır(96).

2.2.5. Etiyoloji:

Etiyolojiye yönelik çalışmalarda şizofreni ve şizoaftif bozukluk sıklıkla birlikte ele alınmıştır. Buna bağlı olarak sadece şizoaftif bozukluğa özgü etiyolojik etmenlerle ilgili çok az şey bilinmektedir. Şizoaftif bozukluğun şizofreni gibi nörogelişimsel bir bozukluk olduğu düşünülmektedir(25). Rahim içi problemler (malnutrisyon, viral sebepler) ve doğumsal komplikasyonların da rol oynadığı düşünülmektedir. Bir hipotez, şizofreninin gelişimsel ve ilerleyici bir hastalık olduğunu ve beyin dismorfolojisi ile ilişkili olduğunu iddia etmekte; daha az gri madde ve daha fazla sıvı ve sıvı dolu boşluklar olduğunu ileri sürmektedir. Öte yandan DSM IV'e göre şizoaftif bozukluk tanısı alan hastalarla ilgili böyle bir çalışma yapılmamıştır (95).

Klozapin ve diğer serotonin-dopamin antagonistlerinin şizofreni tedavisinde başarılı bir şekilde kullanımı şizofreni etyolojisinde dopamin hipoteziyle birlikte serotonerjik sistemde de bir bozukluğun olduğunu düşündürmektedir. Aynı zamanda duygudurum bozukluklarında da serotonerjik ve noradrenerjik sistemde anormallikler olduğu kabul edilmektedir. Şizoaftif bozukluğun fenomenolojisi gözönüne alındığında bu teori ilgi çekicidir. Muhtemelen şizoaftif bozuklukta, dopamin ve serotonin arasındaki bu dengede bozukluklar oluşmaktadır ve bu da kronik psikoza ve gelip geçici fakat çok önemli olan duygudurum değişikliklerine neden olmaktadır(95).

Mansour ve arkadaşları bazı genler ve risk alellerinin şizoaftif bozukluk etyolojisiyle ilişkili olabileceğini bildirmişlerdir (97). Yapılan moleküler genetik çalışmalar DISC1, NRG1, DAOA ve glutamat aracılı yolların gelişimi ile ilgili bazı genlerin şizofreni, şizoaftif bozukluk ve duygudurum bozukluğu için ortak yatkınlık genleri olduğunu ortaya koymuştur (98). Ayrıca BDNF geninde varyasyonların, tanı kategorilerinin ötesinde duygulanım disregülasyonunda önemli rolü olduğu gösterilmiştir(99).

Çalışmalar şizofreni gibi şizoafektif bozukluğun da frontal loblardan yönetilen birçok bilişsel işlevde bozulma ile ilişkili olduğunu göstermiştir (100). Beatty ve arkadaşları şizoafektif bozukluğu olan hastalarda gecikmiş hatırlama (delayed recall) gibi temporal loba bağlı işlevlerde görülen bozulmanın şizofreni hastalarına göre daha hafif olduğunu bildirilmiştir(101). Stip ve arkadaşları şizoafektif bozukluğu olan hastalarda şizofreni hastalarına göre beynin arkabolgeleri ile ilişkili bilişsel işlevlerde saptanan bozulmanın daha hafif olduğunu belirlemiştir(102). Frontal, temporal ve oksipital lobişlevlerini içeren çeşitli değerlendirmeleri kullanarak şizofreni ve şizoafektif bozukluğu birbirinden ayırt etmeyi amaçlayan bir çalışmada, şizofreni hastaları çalışmanın içerdiği bütün bilişsel işlevlerde şizoafektif bozukluğu olan hastalara göre çok daha şiddetli bir bozulma göstermişlerdir (103). Şizoafektif bozukluk ile şizofreni ve bipolar bozukluk arasındaki karşılaştırmalar bu bozukluklar arasında anlamlı bir örtüşme olduğunu göstermektedir. Şizoafektif bozukluğu olan hastalarda özellikle temporal ve frontal bölgelerde hem gri hem debeyaz cevheri içeren hacimde azalma gözlenmiştir. Çalışmalar arasındaki en tutarlı bulgu hipokampus ve parahipokampal girusta saptanan anormalliklerdir(104). Hipokampal hacim şizofreni ve şizoafektif bozukluk hastalarında düşük bulunmuştur(104-105). Şizofreni ve şizoafektif bozukluk kıyaslamasında her ikisinde mediodorsal ve ventrolateral talamus deformasyonları gözlenmiştir. Anterior ve posterior talamus bölgelerindeki deformasyon şizofrenide mevcutken, şizoafektif bozuklukta, medial ve lateral talamik bölgelerde belirgin deformasyonlar gösterilmiştir. Şizoafektif bozuklukta bu belirgin anomali santral ve ventroposterior medial talamusun duygudurum döngüsüyle ilişkili olabileceğini gösterebilir(105).

2.2.6. Tedavi :

Şizoafektif bozukluğun farmakolojik tedavisi üzerine yapılmış yeterli sayıda sistematik araştırma yoktur. Yayımlanmış az sayıda çalışmayı karşılaştırma olanakları, kullanılan tanı ölçütlerindeki farklılıklar nedeni ile kısıtlıdır. Bu nedenle üzerinde anlaşılmış bir tedavi önerisi yoktur(93).

Akut dönemde hastaların çoğunda belirgin psikotik belirtiler bulunduğu için genellikle antipsikotik ilaçlar kullanılmaktadır. Ayrıca bu dönemlerde hastalar yoğun ve yüksek doz duygudurum düzenleyicileri ile tedavi edilmeli ve terapötik kan ilaç konsantrasyonları orta ile yüksek arasında tutulmalıdır. Hasta stabil bir hale geldikten sonra ise, yan etkileri ve organ

sistemlerindeki potansiyel istenmeyen etkileri önlemek, hasta uyumunu arttırmak ve ilaç kullanımını kolaylaştırmak için duygudurum düzenleyicilerin dozu azaltılarak düşük ile orta arasında devam edilmelidir. Plazma ilaç konsantrasyonlarının takibi ve tiroid, böbrek ve hematolojik fonksiyonların aralıklı takibi yapılmalıdır (95).

İdame tedavisinde genellikle şizoafektif bozukluğun alt türü göz önünde bulundurulur. Genellikle bipolar bozukluk alt türü için duygudurum düzenleyiciler, depresif alt türü için antidepresanlar ve kalıcı bir psikozun bulunduğu durumlarda ise antipsikotikler kullanılmaktadır. Antidepresan tedavisi, iki uçlu bozukluğun depresif döneminin tedavisine benzemektedir. Antidepresan tedavi ile depresyondan maniye doğru oluşabilecek ani kaymalar göz önünde bulundurulmalı ve dikkat edilmelidir. Antidepresan seçiminde daha önceki antidepresan tedavilere verilen yanıtlar göz önünde bulundurulmalıdır. SSGİ'ler ilk tercih olarak kullanılmaktadır; çünkü kardiyak yan etkileri daha azdır ve doz aşımı konusunda daha güvenilir ilaçlardır. Ajitasyonu olan veya uykusuzluktan şikayet eden hastalar trisiklik antidepresanlardan daha fazla yarar görebilirler. Bu tedavi stratejileri başarısız olursa klozapin tedavisine geçilmektedir. Klozapinin şizoaffektif bozukluk hastalarındaki pozitif belirtilerin tedavisinde daha etkili olduğu gösterilmiştir(106). İlaç tedavilerine yanıtın yetersiz olduğu durumlarda elektrokonvulzif tedavi (EKT) faydalı olabilir(107). Tek ilaçla tedavi amacıyla hem nöroleptik hem de duygudurum düzenleyici özellikleri olan atipik antipsikotikler ideal olabilir ancak bu konuda yapılmış yeterli çalışma yoktur(108).

2.2.7.Gidiş ve Sonlanım:

Hastalığın tanısını koymadaki ve takibindeki güçlükler nedeni ile uzun dönem seyrini belirlemek güçtür. Farklı örneklemelerde şizoafektif bozukluktaki iyileşme oranları%29 ile %83 arasında değişkenlik göstermektedir(94). Hastaların%20-30'u kalıcı psikotik belirtiler ile seyreden yıkıcı bir seyir gösterir ve bu belirtilerdeki artışın prognozu kötüleştireceği düşünülmektedir. Uzun izlemde şizoaffektif bozukluğu olan hastaların sosyal işlevsellikleri daha iyi korunurken, mesleki işlevselliklerinde daha fazla kayıp olmakta ve hastaların 2/3'ü çalışamaz hale gelmektedir(109).

Şizoaffektif bozukluğun prognozu şizofreninin prognozundan biraz daha iyidir ancak duygudurum bozukluklarının prognozundan oldukça daha kötüdür(107). Bozukluğun tipi göz

önünde bulundurulmaksızın prognozun kötü olacağının göstergeleri premorbid işlevselliğin bozuk olması, hastalığın sinsi başlaması, hastalığın başlamasını tetikleyen bir etkenin bulunmaması, psikotik belirtilerin daha baskın olması, negatif belirtilerin olması, erken yaşlarda başlaması, yatışma göstermeyen bir gidişin olması, ailede şizofrenik hastaların bulunması olarak sayılabilir(95).

2.3.KLOZAPİN

2.3.1.Klozapinin Tarihçesi ve Keşfi

Klozapin 1958 yılında İsviçre’de imipramin benzeri tetrasiklik bir bileşik olarak sentez edilmiş, etkin antipsikotik tedavi olduğuna dair yayınlar ilk kez 1960’ların ortasında Avusturya ve Alman klinisyenler tarafından yayımlanmıştır(110). O dönemde EPS’nin antipsikotik etki için gerekli olduğuna inanıldığından ve klozapinin etkin antipsikotik etkisine rağmen EPS göstermemesi, bazı klinisyenlerin klozapinin gerçek bir “nöroleptik” olup olmadığını sorgulamasına yol açmıştır (111).1974’de Avrupada klozapinin popülaritesi giderek artarken, Finlandiya’da 13 hastada klozapine bağlı agranülositoz gelişmesi ve 8 hastanın ikincil enfeksiyonlardan ölmesi birçok ülkede klozapinin rutin kullanımının ortadan kalkmasına neden olmuştur. Sonraki on yıl içinde Avrupa’da klozapin kullanımı, seçilmiş olgularda devam edilmiş ve ilacın klasikantipsikotik ilaçlara oranla üstün klinik etkisinin olduğu, ekstrapiramidal yan etki oluşturmadığı, agranülositoz riskinin %1-2 arasında olup, ilacın kesilmesiyle beyaz küre sayısının normale döndüğü bildirilmiştir(112). ABD’de kronik ve tedaviye dirençli 268 hastada elde edilen olumlu sonuçlar ve 1990 yılında FDA (Food and Drug Administration) onayı almasıyla, kullanımı belli kurallara bağlanmış ve dünyada yaygın olarak kullanılır hale gelmiştir(113-114).

2.3.2.Farmakolojik Özellikleri:

Klozapinin formülü, 8-kloro-11-(4-metil-1-piperazinil)-H-dibenzodiazepindir. Dopamin D1, D2, D3, D4, serotonin 5-hidroksi-triptamin tip2 (5HT2) ve tip 3 (5HT3), histamin,asetilkolin, adrenalın reseptörlerinde blokajy apan klozapinin; striatal, limbik D2 reseptörleri üzerinde seçici etkinlik gösterdiği öne sürülmüştür(115). Diğer nöroleptiklere göre D2 reseptörlerine zayıf (%30-60) antagonist etki gösterirken, D1, D3, D4, 5-HT2, asetilkolin,histamin, alfa-1 ve

alfa-2 adrenerjik reseptörlerde daha güçlü blokaj yaptığı saptanmıştır. Sigma reseptörleri üzerine etkisi haloperidolden daha azdır.

Klozapinin yalnızca oral preparatı mevcuttur (25-100 mg). Lipofilik yapıda olan ilaç yiyeceklerle birlikte alınımından etkilenmez, oral uygulamayı takiben hızlı ve hemen hemen tamamen absorbe olur ve 1-4 saat içinde plazma düzeyi doruğa ulaşır(116). Klozapin ilk geçiş etkisine uğrar ve yaklaşık % 27-50'si değişmeden sistemik dolaşıma geçer. Klozapinin başlıca metabolizasyon yolları demetilasyon, aromatik halkanın 7- ve 8- pozisyonlarından oksidasyon ve konjugasyondur(116). İki ana metaboliti N-desmetilklozapin(aktif) ve klozapin-N-oksid(inaktif), daha düşük farmakolojik aktiviteye ve kısa yarılanma ömrüne sahiptir. Verilen klozapinin %80'i metabolitlerine dönüşerek idrar ve dışkı ile ve %5'inden daha azı idrarla değişmeden atılır (116). Klozapinin yaklaşık % 95'i plazma proteinlerine bağlanır. Plazma konsantrasyonunun hastadan hastaya değişebildiği, sigara içme, hepatik metabolizma, mideden absorpsiyon, yaş, cinsiyet gibi çeşitli kişisel faktörlerin ilaca cevabı değiştirebildiği bildirilmiştir (13,115,116).

Yarılanma ömrü 10-16 saattir, hastanın ilacın istenmeyen etkilerine katlanmasını kolaylaştırmak için günlük ilaç dozu ikiye veya üçe bölünerek verilir. Klozapinin etkili doz aralığı ve plazma düzeyi konusunda fikir birliği sağlanamamıştır. ABD'de ortalama 600-900 mg/gün, Batı Avrupa ülkelerinde 200-600mg/gün dozda uygulanmaktadır(116). Plazma klozapin düzeyi 350 ng/ml üzerinde ise daha iyi yanıt alınabildiği , 450 ng/ml plazma düzeyi sağlandıktan sonra 4 hafta içinde %60 düzelme olduğu bulunmuştur(117). Günde kilograma 5mg doz uygulamasıyla 200-400 ng/ml plazma klozapin düzeyi sağlanabilmektedir(116). Amerikan Psikiyatri Birliği tarafından bildirilen 100 mg klorpromazine eşdeğer klozapin dozu 50 mg'dır. Kademeli doz artırımını ile klinik yanıt ve yan etkiler izlenerek, her hasta için uygun dozun belirlenmesi önerilmektedir(116).

Klozapin kararlı durum plazma konsantrasyonuna 7-10 gün sonra ulaşır. Antipsikotik etkinin görülmesi haftalar sürebilir, maksimum etkinin görülmesi için aylar gerekebilir (116).

2.3.3.Etki Mekanizması :

Klasik antipsikotikler terapötik etkilerini mezolimbik ve mezokortikal dopaminerjik yolak üzerinden gösterirken, ekstrapiramidal yan etkileri ise nigrostriatal yolak üzerinden

gösterirler(118). Klozapinin düşük ekstrapiramidal yan etki profili mezolimbik dopaminerjik yoldan daha selektif etki göstermesi ile ilgili olabilir. Klasik antipsikotiklere göre daha düşük striatal dopamin D2 reseptör vedaha fazla striatal dopamin D1, kortikal, subkortikal serotonin 5HT2 ve 5HT3 reseptör afinitesi gösterir. Ayrıca kolinergik, histamin H1, alfa1 ve alfa2 reseptör blokajı yapar. Antipsikotik etkinliği santral dopamin D1 veya D1 ve D2 reseptör antagonizminin kombinasyonu ile ilgili olabilir. Meltzer burada serotonerjik 5HT2 antagonizminin de rolü olabileceğini bildirmektedir(118).

Atipik AP'lerin tipik AP'lere göre D2 reseptörleri ile farklı bir etkileşimi olduğu görüşü için alternatif bir bakış hızlı ayrılma veya "vur kaç" varsayımıdır. Hızlı ayrılma (vur-kaç) hipotezine göre,atipik antipsikotiklerin D2 reseptörlerinden hızlı ayrılması, daha fizyolojik bir dopamin iletimi ve daha az yan etki ile belirtilerde düzelme sağlamaktadır(119). Klozapinin D2 reseptörüne bağlanıp hızlı ayrılma özelliğinin bulunmasının diğer antipsikotiklere göre üstünlüğünü sağlar. İlacın uzun süreli kullanımı klasik nöroleptiklerden farklı olarak korpus striatumda D2 reseptörlerinde bir artışa neden olmaz. Klozapinin geç diskinezi yaratmaması, bu artışa yol açmaması veya bazal ganglionlardaki GABA turnoverini artırıcı etkisinden kaynaklanabilir (115). Normalde klozapin tuberoinfundubular dopamin salınımını artırır ve serum prolaktinini minimal düzeyde yükseltebilir. Ancak bu aktivatör etkisi başka mekanizmalarla inhibe edilir. Sonuçta prolaktin üzerindeki etkisi minimal düzeyde kalır(115).

Klozapinin metaboliti olan N-dezmetilklozapinin de klozapininin diğer antipsikotiklerden üstün olmasında rol oynadığı düşünülmektedir ve klozapin kullananlarda klozapin kan düzeylerine yakın kan düzeyleri olduğu bildirilmiştir(120). N-dezmetilklozapinin 5-HT2A, 5HT2C ve muskarinik reseptörlere daha yüksek afinitesi, D2 reseptörüne benzer ve D1 reseptörüne daha düşük afinitesi bulunmaktadır (121). Klozapin, M1 reseptörlerine antagonistik etki gösterirken N-desmetilklozapin, agonistik etki göstermektedir. Bu etki ile hipokampusun CA1 bölgesinde M1 reseptör aktivasyonu ile glutamaterjik etkinliği güçlendirdiği düşünülmektedir(122).

2.3.4. Endikasyonları:

Diğer antipsikotiklerin yan etkilerini tolere edemeyen veya tedaviye dirençli şizofreni ve şiddetli "geç diskinezi" olguları klozapin tedavisi endikasyonları olarak kabul edilmektedir.

Ayrıca klorzapin FDA tarafından tekrarlayan intihar girişimleri olan şizofreni ve şizoafektif bozukluk tanılı hastalarda riskin azaltılması amacıyla kullanılmak üzere onaylanmıştır(123).

Tedaviye Dirençli Şizofreni ilk defa kapsamlı olarak Kane ve arkadaşları tarafından aşağıda yer alan iki temel ölçüt ile tanımlanmıştır(1):

1. Son beş yılda belirtilerde anlamlı düzelme olmaksızın en az üç nöroleptik ilacın (en az 2 farklı kimyasal sınıf) 6 hafta süreli ≥ 1000 mg/gün klorpromazin eş değer dozunda kullanılması
2. Son beş yılda iyi işlevsellik döneminin olmaması, Kısa Psikiyatrik Değerlendirme Ölçeği (BPRS) toplam puanının ≥ 45 ve yine aynı ölçeğin pozitif psikotik belirtiler ile ilgili 4 maddesinin en az 2'sinin ≥ 4 puan olması

Şizofrenide tedaviye direnç kavramı zaman içerisinde yeterli süre, doz ve geçmiş tedavi sayısı özellikleri açısından değişim geçirmiştir. Yapılan çalışmalarda, yeterli doz ile yapılmış iki antipsikotik ilaç tedavisine yanıt vermeyen hastaların ancak %7'sinin bir başka denemeye iyi yanıt verdiği gösterilmiştir(124). Günümüzde tedaviye direnç ölçütü olarak iki antipsikotik ilaca yanıtızsızlık önerilmektedir(113). Kane ve arkadaşlarının önerdiği 6 hafta antipsikotik ilaç kullanım gerekliliği, artık 4-6 haftalık bir dönem olarak kabul edilmektedir(125). Aynı araştırmada önerilmiş olan 1000 mg/gün klorpromazin ya da buna eşdeğer ilaç dozu 400-600 mg/gün'e düşmüştür (124). Doz ölçütündeki bu düşüşün nedeni yapılan çalışmalarda antipsikotik etkinlik için D2 reseptörlerinin %65-70 oranında bloke edilmesi gerektiği, 400 mg/gün klorpromazin ile bu reseptörlerin %80-90'ının bloke olduğu ve daha yüksek dozlarda ilaç kullanımı ile antipsikotik etkinlikte artış olmadığının gösterilmiş olmasıdır(119). Klorzapin, tedaviye dirençli şizofrenide etkinliği kesin ve yeterli kanıtlarla gösterilmiş tek antipsikotiktir ve hastaların %30-61 oranında klorzapin tedavisine yanıt verdikleri saptanmıştır(126).

Volavka ve arkadaşlarının 2006 yılında CATİE çalışmasından alıntılanarak yaptıkları bir araştırmada daha önce olanzapin, risperidon, ziprasidon veya ketiyapin gibi atipik antipsikotiklerle tedaviye yanıt vermeyen 99 hastaya klorzapin, olanzapin, risperidon veya ketiyapin uygulanmış, klorzapinle tedavi edilen hastalarda diğer atipik antipsikotiklerle tedavi edilenlere göre anlamlı olarak daha fazla düzelme görülmüştür(2). Bu çalışmalara bağlı olarak

klozapin klasik nöroleptiklere göre hem klinik etkinlik hem de yan etkiler açısından üstünlüğü ispatlanan ilk atipik antipsikotiktir(2).

Klozapin tedavinin ilk haftalarında tipik olarak anksiyolitik etki gösterir. 1-2 hafta sonra da antipsikotik etkisi başlar (127). Antipsikotik etkisinin mekanizması kesin olarak bilinmemekle birlikte, santral D1 veya D1-D2 reseptör antagonizminin kombinasyonu ile ilgili olabileceği üzerinde durulmaktadır(115,118). Ayrıca bu etkide 5-HT2 ve D4 antagonizmasının da rolü bulunduğu bildirilmektedir(128). Yine klozapinin yüksek 5HT2/D2 bağlanma oranı ve antiserotonerjik ve antinoradrenerjik özellikleri yüksek etkinliği ile ilişkilendirilmektedir(1,6).

Klozapinin kronik, tedaviye dirençli şizofrenlerde klinik etkinliğinin araştırıldığı kısa ve uzun süreli prospektif takip çalışmalarında terapötik etkisinin ilk haftada görülmeye başlandığı ve daha sonraki haftalar ve aylarda artarak devam ettiği görülmüştür. Ancak, ilacın etkinliğinin 3-6 ay arasında yoğunlaştığı saptanmıştır(1,6, 9). Lieberman (129) klozapin uygulanan olgularda yaptığı çalışmada optimal etkinliğin 12-22. haftalar arasında görüldüğünü, Meltzer (6) ise 12 aylık periyotta hastalarının %74.3'ünün tedaviye cevap verdiğini ve bunun %60'lık kısmının ilk 6 ay içinde gerçekleştiğini bildirmektedir.

Akut ve kronik şizofreni popülasyonunda klozapinin terapötik etkinliği karşılaştırmalı ve karşılaştırmaz çalışmalarda gösterilmiştir. Kısa süreli karşılaştırmaz çalışmalarda hospitalize edilen akut veya kronik hastaların%60-80'ninde semptomatik iyileşme sağlanmıştır. Özellikle gerginlik, varsanı,hostilite ve düşünce bozukluklarında anlamlı düzelmeler olmuştur(13,14). Kronik, tedaviye dirençli şizofren hastalarda da klozapin ile anlamlı klinik iyileşmeler sağlanmıştır. Kısa ve uzun süreli (1 aydan 13 yıla kadar) retrospektif çalışma sonuçlarına göre, klozapin uygulanan kronik klasik antipsikotiklere dirençli hastaların %30-60'ın da belirgin semptomatik yatışma görülmüştür (128,130).

Kane ve arkadaşları 6 haftalık çift kör bir çalışmada tedaviye dirençli şizofreni hastalarında, klozapini pozitif ve negatif semptomlar üzerinde etkili bulmuş ve ayrıca klozapinin pozitif semptomlardaki etkinliği daha hızlı ve daha anlamlı olduğunu bildirmişlerdir (1). Breier ve arkadaşları 10 haftalık çalışmasında pozitif semptomlarda %20, negatif semptomlarda ise %6 azalma kaydetmiştir(66). Meltzer 6 aylık çalışma sonucunda şizofreni pozitif semptomlarında %37, negatif semptomlarında%18.3 düşme saptadığını rapor etmiştir(131). Carpenter ve

arkadaşları klorapinin pozitif ve negatif septomlara etkisinin ilk haftadan itibaren başladığını ve iyileşmenin 3-6 ay arasında plato yaptığını bildirmektedir (127). Araştırma sonuçları, klorapinin pozitif belirtiler üzerindeki etkinliğin yaklaşık 22-24. haftada optimal düzeye ulaştığını ancak, negatif semptomlardaki iyileşmenin daha uzun periyotta gerçekleştiğini göstermektedir(1,6).

Meltzer kısa psikiyatrik değerlendirme skalası (BPRS) total skorunda %20'nin üzerinde düşmeyi tedaviye yanıt kriteri olarak aldığı çalışmasında klasik antipsikotiklere dirençli olguların 6. haftada %45, 3. ayda %74 ve 12.ayda %100'ünün klorapine cevap verdiğini bildirmiştir(128). Bu çalışma bir yönüyle klorapinin tedavideki etkinliğini, bir yönüyle de bazı olguların bir yıl sonra bile tedaviye yanıt verebileceğini göstermektedir. Uzun süreli (<6.5 yıl) klorapin uygulamalarıyla ise, kronik şizofrenide semptomların kontrolü ve remisyonun devamında %50-80 oranında etkinlik sağlanabilmektedir(6).

Klorapin öncelikle yatan hastalarda, daha sonra ayaktan izlenen hastalarda denenmiş ve tedavinin ayaktan uygulanmasının sakıncalı olmadığı anlaşılmıştır (66). Tedaviye dirençli şizofrenide 6 hafta ile bir yıl süreli klorapin tedavisiyle %30-62 oranında klinik düzelme sağlanmaktadır (132). Klinik yanıtların %95'inin tedavinin ilk 4 ayında alındığı gözlenmiştir(133). İlk yayınlarda yanıtın bir yıla kadar uzayabildiği bu nedenle tedavinin erken terkedilmemesi gerektiği bildirilirken; daha sonraki yayınlarda, agranülositoz riski ve kan kontrolleri nedeniyle maliyeti yüksek olan bu tedaviye 2-4 ay içinde yanıt alınmıyorsa tedavinin hemen kesilmesi veya en fazla 6. aya kadar yanıtın beklenmesi önerilmektedir(131).

Hafif belirtilerle seyreden şizofreni ve diğer psikotik hastalıklarda bu tedavinin denenmesinin doğru olup olmadığı tartışılmaktadır. Bu ilacın daha geniş bir uygulama alanı olması gerektiği görüşünü destekleyen çalışma sonuçları da vardır: Breier ve arkadaşlarının remisyonunda olan ve ayaktan izlenen kronik şizofreni hastalarına 10 hafta süreyle çift kör olarak klorapin (400mg/gün) ve haloperidol (20 mg/gün) uyguladıkları ve bir yıl süreyle izlendikleri hastalarda pozitif belirtiler ve hostilite ölçümlerin de klorapinin haloperidolden üstün olduğunu ortaya koymuşlardır.(133)Bu sonuç, geniş bir hasta grubu oluşturan kronik ve stabil şizofreni hastalarının klorapin tedavisinden yoksun kalmalarının doğru olmadığını düşündürmektedir.

Şizofreni hastalarının yaklaşık %40-50 si yaşamlarının bir döneminde en az bir kez intihar girişiminde bulunmakta ve bu intihar girişimlerinin %10-15'i ölümle sonuçlanmaktadır (17,134). Bazı çalışmalarda da şizofrenide %25 oranında intihar girişimi bildirilmiştir. (135). Şizofreni tanılı bireylerde, genel popülasyonla karşılaştırıldığında 8 kat artmış intihar riski mevcuttur(135). Atipik antipsikotiklerin, özellikle de klozapinin şizofreni hastalarında intihar riskini ve intihar girişimi sayısını azalttığı öne sürülmüştür .Klozapinin intihar oranını düşürdüğü ilk olarak 1995 yılında çok merkezli, randomize, uluslararası, iki yıllık izlem çalışmasında (Uluslararası İntihar Önleme Araştırması -the International Suicide Prevention Trial - InterSePT) gösterilmiştir. Hastalar ileriye donuk olarak 6 ay-7 yıl arasında izlenmişlerdir. Klozapin sağaltımı sonucu,olanzapin verilen hastalara göre belirgin olarak daha az intihar görülmüştür. Klozapin sağaltımının ilk iki yılında intihar girişimlerinde %85 oranında bir azalma görülmüştür. Girişimlerdeki azalmaya, depresif belirtilerdeki ve umutsuzluk duygularındaki azalma, psikopatolojide azalma ve bilişsel işlevlerde düzelme eşlik etmektedir. İntihar girişimlerindeki azalmanın klozapinin spesifik etkisine bağlı olabileceği düşünülmüştür(136).

Bu konuda yazılmış başka bir meta-analizde de diğer antipsikotiklere göre klozapin'in hem intihar davranışını hem de tamamlanmış intihar girişimlerini belirgin olarak azalttığı belirtilmiştir(137).

Klozapinin nüks önlemedeki etkinliğini değerlendiren çeşitli çalışmalar vardır. 1995 ve 2001 yılları arasında Finlandiya'da yapılan bir cohort çalışmasında; şizofreni veya şizoaffektif bozukluk tanısı alan 2.230 ardışık yetişkin hastaya klozapin, perfenazin depo, olanzapin, oral haloperidol verilmiştir. Bu çalışmada; klozapinin tedavide en az bırakılan ve en düşük nüks oranına sahip antipsikotik olduğu saptanmıştır(138). Meltzer ve arkadaşlarının ABD'de yaptığı bir çalışmada; klozapin verilen 57 tedaviye dirençli şizofreni hastasının bir yıllık takibi sonucunda nüks oranlarında %89.6 oranında azalma bildirmişlerdir(6). Klozapinin benzer faydaları Koreli bir grubun yapmış olduğu başka bir 5 yıllık kohort çalışmasında da gözlenmiştir(139). Başka bir çalışmaya göre ise iki yıl süreli klozapin tedavisiyle, hastalığındaki alevlenmeler ve hastaneye yatış oranı azalır, böylece yüksek olan tedavi giderlerinde düşme gözlenir; ayrıca hastaların %40'ı eğitime veya iş yaşamına dönebilmektedir(130). Klozapin, hastaların hospitalizasyonunu %72 oranında azaltabilmektedir(6).

Klozapin klasik antipsikotiklerden farklı olarak kognitif işlevler üzerinde de iyileştirici etkiye sahiptir. Yapılan çalışmalarda, Pallanti ve arkadaşları klozapin tedavisinin şizofreni hastalarında hastalık farkındalığını ve içgörüyü arttırdığını(140), Sharma ve arkadaşları klozapinin sözel akıcılık, sözel öğrenme, sözel ve görsel bellek alanlarında düzelme sağladığını göstermiştir(141). Scherer ve arkadaşlarının çalışmasında ise klozapin kullanan hastalarda, haloperidol kullanan hastalara göre görsel-motor işlemsel (prosedural) öğrenme testinde bozukluk saptanmamıştır(142). Klozapin tedavisi sonucu oluşan bilişsel değişikliklerin hangilerinin psikopatolojideki değişimlerle bağlantılı olduğu açık değildir. Hagger ve arkadaşları negatif belirtilerdeki düzelmenin, dikkat, yönetici fonksiyonlar, sözel öğrenme ve bellek ve sözel akıcılık testindeki düzelmeyle bağlantılı olduğunu bulmuşlardır. Pozitif belirtilerdeki düzelmeyle, bilişsel işlev bozukluklarında düzelme arasında bağlantı bulunmaması ilginçtir(143). Bununla beraber Galletly ve arkadaşları pozitif belirtileri de içeren psikopatolojideki düzelmenin, çeşitli bilişsel ölçeklerdeki düzelmeyle beraber olduğunu bulmuştur. Sonuç olarak, bilişsel performanstaki bazı değişiklikler, psikopatolojideki değişikliklerle bağlantılıdır(144).

Klozapin çocuklarda kullanım için de FDA onayı almıştır. Tedaviye dirençli çocukluk çağı şizofrenisinde klozapin kullanılabileceğine ilişkin yayınlar vardır(145).

Tedaviye dirençli iki uçlu duygulanım bozukluğunda da klozapinin belirtileri anlamlı olarak düzelttiği ortaya konmuştur(146). Klozapinin enjektabl formunun olmamasına rağmen, tedaviye dirençli mani ve saldırgan hastaların tedavisinde etkili olduğu, sürdürüm tedavisinde özkıyım riskini azalttığı bildirilmektedir(146, 147). Elroy ve arkadaşları klozapin alan 85 hastanın verilerini geriye dönük olarak değerlendirdiklerinde, bipolar ve şizoaffektif bozukluğu olan hastaların şizofrenik bozukluk tanılı hastalara göre tedaviye daha iyi yanıt verdiklerini ve sağaltıma yanıt açısından her iki grupta bir farklılık olmadığını belirtmişlerdir(147). Banov ve arkadaşları klozapin ile tedavi edilen 187 hastanın dosyalarını geriye dönük olarak taradıkları zaman klozapine en iyi yanıtı manik hastaların (bipolar veya şizoaffektif) verdiğini, BKİ ve IDG ölçeklerinde belirgin bir düzelme olduğunu ve bu hastaların klozapin tedavisi sonrası hastaneye yatış sıklıklarında belirgin bir azalma olduğunu bulmuşlardır(148).

Parkinson hastalığında dopaminerjik tedaviye bağlı psikoz gelişebilir. Bu durumda nöroleptiklerin pek yararı olmaz çünkü L-Dopa ve benzer dopaminerjik ilaçlarla

nöroleptiklerin etkinliği azalır. Düşük doz klozapin'in (25-75 mg/gün) dopaminerjik tedaviyi engellemeden psikotik belirtilerde düzelme sağlaması, bazal gangliada D2 reseptörlerine düşük oranda bağlanması ile açıklanabilir. Yapılan çalışmalarda ketiapiin hariç diğer tüm antipsikotik ilaçlarla karşılaştırıldığında klozapin, Parkinson hastalığı olan hastalarda L-DOPA'nın endüklediği psikozun tedavisinde daha iyi tolere edilmektedir(149).

Klozapin kullanan hastalarda tipik nöroleptiklerden daha az tardif diskinezi gelişme olasılığının olduğu bilinmektedir(150). ABD'de 1980'lerde klozapinin kullanılmadığı ve sadece tipik antipsikotiklerin kullanıldığı şizofreni hastalarının yaklaşık %5'inde tardif diskinezinin geliştiği bildirilmiştir (150). Bu nedenle klozapin, tardif diskinezi riski yüksek hastalarda da kullanılabilir(138). Ayrıca ortalama 12±6 yıl kadar klozapin alan 101 hastalık bir çalışmada, %3.96 orolingual tardif diskinezi prevalansı saptanmıştır(151). Tardif diskineziyi tedavi ettiğine dair benzer başka çalışmalar da mevcuttur(152).

Avrupa Şizofren hastaların poliklinik veri (the European Schizophrenia Outpatients Health Outcomes (EU-SOHO) çalışması; toplam 9340 hastanın antipsikotik tedavisi ile ilişkili sonuçlarının değerlendirildiği üç yıllık gözlemsel bir çalışmadır. Bu çalışmada olanzapin ve klozapin tedavilerinin hayat kalitesine etkileri karşılaştırılmıştır. Sonuç olarak; klozapin klinik olarak üstün bir etkinlik yanında, düşük maliyeti, daha az hastaneye yatışlar ve işe gidilemeyen günlerin azlığı gibi alanlarda farmakoekonomik olarak da önemli avantajlar sağladığı saptanmıştır(153).

Klozapin tedavisine iyi yanıt göstergeleri olarak şizofreninin iyi prognoz göstergeleri, geç başlangıç, kısa hastalık süresi, kadın cinsiyet ve paranoid tip şizofreni, ek olarak ekstrapiramidal yan etkilere aşırı duyarlılık bildirilmiştir (131,154).

2.3.5. Yan Etkileri:

Klozapin hematolojik, santral, otonomik, kardiyovasküler ve gastrointestinal yan etkilere yol açabilir. Yapılan çalışmalarda klozapinin yan etkileri ile ilgili farklı verilere rastlanmaktadır(112,8). İngiltere Klozapin Çalışma Grubu 1993 yılında yaptığı çalışmada hipersalivasyonun en sık karşılaşılan yan etki olduğunu (%54), bunu sedasyon (%46), konstipasyon(%44), kilo alma (%11) ve epileptik nöbetlerin (%9) izlediğini bildirmiştir(9). Povlsen ve arkadaşları ise %20 oranında sedasyon, %11.8 oranında hipersalivasyon, %12.9

oranında kilo alma ve %8.2 oranında konstipasyon geliştiğini rapor etmiştir(155). Keks ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada en sık görülen yan etkiler %31 oranıyla sedasyon, %16 oranında hipersalivasyon ve %9 oranında kilo alma olarak bildirilmektedir(156). Breier ve arkadaşları ise klozapin kullanmakta olan şizofreni hastalarıyla yaptığı bir çalışmada %74 oranında hipersalivasyon, %37 oranında sedasyon, %37 oranında ortostatik hipotansiyon ve %16 oranında konstipasyon saptamıştır(66).

Güven ve ark. Tarafından ülkemizde yapılan bir çalışmada, antipsikotik tedaviye dirençli 37 hastaya 175-550 mg/gün doz aralığında klozapin tedavisi verilerek, 1-42 ay süreyle etki ve yan etkiler izlenmiştir(157). Tedavinin ilk 4 ayında hastaların %46'sında tedaviye yanıt alınırken; tedaviye yanıt alınamaması ve yan etkiler nedeniyle tedaviyi bırakma oranı %24 olduğu görülmüştür. Sık görülen yan etkiler sedasyon (%46), kilo artışı (%43), hipersalivasyon (%40), halsizlik (%30), konstipasyon (%30) ve idrar inkontinansıdır (%21). Epileptik atak (%5), akatizi (%5) gibi tedaviyi aksatan yan etkilere sık rastlanmadığı ve tedaviye devam edenlerle tedavi dışı kalanların yan etki dağılımları arasında bir fark bulunmadığı bildirilmiştir(157).

Lieberman yaptığı çalışmada klozapin yan etkilerinin akut dönemde(ilk 6 hafta) daha fazla olduğunu bildirmektedir(129). Akut dönemde, sedasyon, hipersalivasyon, konstipasyon, artmış iştah, kilo alma, hipotansiyon ve taşikardi geliştiğini, bunların 6. haftadan sonraki idame döneminde azaldığını rapor etmiştir. Ancak özellikle hipersalivasyona tolerans gelişmediğini saptamıştır(129). Uzun ve arkadaşlarının ülkemizde yaptıkları çalışmada da benzer sonuçlar saptanmış, yan etkilerin özellikle ilk 5 hafta içinde yoğunlaştığı, tedavi süresi ilerledikçe yan etkilere tolerans geliştiği ve yan etkilerin şiddetinin azaldığını ancak hipersalivasyon ve çarpıntı şikayetlerinin tedavi süresince azalmadan devam ettiğini bildirmişlerdir(158).

Sramek ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, klozapinin klasik antipsikotiklere göre daha az (%4-7) oranda ekstrapiramidal yan etkiye yolaştığını bildirmiş(159), yapılan diğer iki çalışmada ise bu oran %0-20 arasında bulunmuştur(160,8). Klozapinin nigrostriatal ve tuberoinfundibuler dopamin D2 reseptörleri üzerinde zayıf etkisi vardır. Buna bağlı olarak düşük oranda ekstrapiramidal yan etki oluşturduğu, tardif diskineziye yol açmadığı ve serum prolaktin düzeyini minimal oranda etkilediği bildirilmiştir (152).

2.3.5.1.Agranülositoz ve diğer hematolojik yan etkiler:

Klozapin ile ilişkili en korkulan yan etki agranülositozdur. Agranülositoz lökositlerde özellikle polimorf çekirdekli lökositlerde azalma ile tanımlanır ve aniden veya tedrici olarak ortaya çıkabilir. Agranülositoz riski klozapin piyasa çıkmadan önce % 1-3 oranında beklenirken, klinik uygulamalarda % 0.38 oranında gözlenmiştir (161). Son yıllarda, klozapin gibi diğer yeni atipik antipsikotiklerin de agranülositoza neden olduğuna yönelik birçok olgu bildirimi vardır(162)

Dört buçuk yıl süreli klozapin tedavisiyle kümülatif agranülositoz sıklığı %0.8 ve ikinci yıl için ise %0.91 oranında bulunmuştur. Yayınlar agranülositoz yönünden incelendiğinde, 1993 yılında Alvir ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ABD’lerinde 1990-1991 yılları arasında 11.555 hastanın klozapin kullandığı, bu hastalardan 73’ünde granülositopeni veya agranülositoz geliştiği ve bunlardan ikisinin enfeksiyon nedeniyle öldüğünü bildirmiştir(163). Meltzer ve ark.’nın 1994 yılında klozapin kullanan 10.000 olguda yaptığı çalışmada ise hastalarda %0.7 oranında granülositopeni veya agranülositoz geliştiğini bildirmiştir(164). Amerikan Ulusal Klozapin Kayıtları’na göre 1994-1998 yılları arasında, klozapin kullanan 99502 hastanın %0.38’inde agranülositoz, %2.95’inde lökopeni saptanmıştır(165).

Klozapin nedeniyle agranülositoz gelişiminde tedaviye başladıktan sonraki 6-18 haftası en riskli dönemdir. Birinci yılın sonunda risk %0.08’e düşer ve zamanla azalır(166). Diskrazinin 18 haftadan önce gelişmesi, şiddetli olması, agranülositoza ilerlemesi ve iki günden uzun sürmesi klozapine bağlı olma olasılığını artırır(166).

Agranülositoz riski yaşla artar, 20-30 yaşlara göre 50-60 yaşlarda 10-15 kat sık görülmektedir. Kadınlarda agranülositoz riski erkeklerden daha fazladır(167).

Klozapinin agranülositoz oluşturma mekanizması açık değildir , ancak bu yan etkinin doz bağımlı olmadığı, genetik temeli olan idiyosenkrotik bir ilaçreaksiyonu olduğunu gösteren bazı veriler bulunmaktadır (168). Bu idiyosenkrotik ilaç reaksiyonu patofizyolojisinde reseptör ve enzim sistemlerinin herediter polimorfizminin yer aldığı düşünülmektedir (168). Bazı araştırmacılar, spesifik HLA subtipleri ile klozapin tedavisi sırasında agranülositoz geliştirme eğilimi arasında bir ilişki olduğunu belirtmiştir . Özellikle HLA-B35’in agranülositoz gibi bir yan etkiye karşı koruyucu bir faktör olduğu ve HLA-B38 fenotipli bireylerde ise bu komplikasyonun gelişme riskinin arttığı öne sürülmektedir(169).

Klozapin başlamasından hemen sonra nötrofil sayısında oluşan pik, sonuçta artmış agranülositoz riski için bir gösterge olabilir (168, 169). Ayrıca endotelial hücrelerden granülositlerin salınımıylaoluştugu düşünölen bu erken pikin, kemik iliğı hasarının bir göstergesi de olabileceğı öne sürölmektedir(163,169).

Klozapinin diğfer hematolojik yan etkileri; lökositöz (%0,6), lökopeni (%3), eozinofili (%0,1), anemi, trombositöz (% 1'den az) ve sedimantasyonda artışı olarak bildirilmiştir (163,17). İtalyan Klozapin İzleme Sistemi'ne göre 2404 hastanın %7.7'sinde lökositöz bildirilmiştir. Erkeklerde ve sigara içenlerde lökositöz daha fazla saptanmıştır.(170). Klozapin kullanımıyla ortaya çıkan lökositöz, genellikle afebril, asemptomatik ve iyi huylu seyreder, ancak bazı hastalarda kronikleşebilir(171). Son zamanlarda, klozapinle ilgili olarak gelişen trombositözün agranülositoz gelişimi için bir gösterge olabileceğı belirtilmiştir. Trombositöz ve trombositopeni gelişimi de, klozapine karşı immün bir reaksiyon gelişimini hipotezini doğrulamaktadır (172).

Beyaz küre sayısı 3000/mm³ün altında, granülosit sayısı 1500/mm³ altında olursa, klozapin kesilmelidir(173). Klozapin tedavisi kesilince tüm hastalarda beyaz küre sayısının normale döndüğü, gelişebilecek ikincil komplikasyonları önlemede de "granülosit-koloni uyarıcı faktör" (G-CSF) uygulamasının etkili olduğı gösterilmiştir (174). Agranülositoz gelişen olgularda hematolojik iyileşme, genellikle 3 ile 9 günler arasında olmaktadır. İyileşme 4 haftaya kadar gerçekleşmezse enfeksiyonların gelişme riski artmaktadır (174).

2.3.5.2.Hipersalivasyon (Siyalore):

Hipersalivasyon, klozapin tedavisinin erken döneminde gelişen, hastalara oldukça rahatsızlık veren bir yan etkidir. Tükürük fazlalığı ağız boşluğunda göllenmeye ve bu salyanın dışarı akmasına neden olur. Tüm gün olabilir ancak sıklıkla gece daha şiddetlidir (160).

Klozapin ile ortaya çıkan hipersalivasyonun %30 gibi bir oranda göröldüğünü bildiren kaynaklar olmakla birlikte literatürde bu aralığın %10-80 gibi geniş bir dağılım gösterdiği dikkat çekmektedir (175). Bu oran agranulositoz görölme sıklığının yaklaşık 100 katıdır. Pek çok tedavi olasılığı bulunsa da mevcut tedavilerin sınırlı etkinliğı ve istenmeyen yan etkileri

nedeni ile hipersalivasyon yeterli oranda tedavi edilememekte, hastaların yaşam kalitesini bozarak ilaç uyumunu etkilemektedir(175).

Uzun süreli izlem çalışmalarında, Honigfeld ve Patin birinci yıl izlenen yan etkilerin hipersalivasyon (%37.1), yorgunluk (%31.4), taşikardi (%12.4), başdönmesi (%12.4), konstipasyon (%10.5), hipotansiyon (%7.6), akatizi (%3.8) ve kilo alma (%3.8) olduğunu, ikinci yılda bunlardan kilo alma (%4.8) artış gösterirken, diğerlerinin azalarak devam ettiğini rapor etmiştir (176). Schmauss ve arkadaşları 7 yıllık izlem çalışmasında en sık yan etkiler olarak hipersalivasyon (%78), kilo alma (%63) ve EEG anormalliğini (%37) kaydetmiştir (177).

Klozapine bağlı hipersalivasyonun oluş mekanizması henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Klozapinin belirgin antikolinergik özellikleri nedeniyle ağız kuruluğu yapması beklenirken paradoksal olarak hipersalivasyon yapmaktadır (178). M3 muskarinik reseptörünün baskılanması ile tükürük miktarında azalma, M4 muskarinik reseptörlerinin uyarılması ile ise karşıt etkiyle artma olur (178). Klozapinin yol açtığı hipersalivasyonun düzenlenmesinde tükürük miktarında azalma yapan M3 muskarinik reseptör blokajı ve artma yapan M4 muskarinik reseptör uyarılması arasındaki dengenin rol oynadığı iddia edilmektedir(178,179). Klozapin hem $\alpha 1$ ve $\alpha 2$ reseptörlerde antagonist etkiye sahiptir. Tükürük hücreleri üzerinde her iki reseptör de mevcut olup, blokajları kan akışını artırarak tükürüğün fazlalaşmasına yol açabilir (178).

Klozapin tedavisinde gelişen bu yan etkinin tıbbi ve psikososyal sonuçları mevcuttur(179). Sürekli olan salya akışı hastaların çene bölgesi ve ağız çevrelerinin irite olmasına ve hassaslaşmasına neden olur. Hastalar genelde ıslak bir yastıkla uyanmaktan yakınırırlar. Boğuluyor hissi ile gece sık sık uykudan uyanabilirler, bu durum gündüzleri yorgunluk ve sersemliğe neden olabilir. Bazı olgularda sedasyonun eşlik ettiği hipersalivasyon, farinks ve özofagus peristaltizminin azalması ile aspirasyon gelişebilmektedir ve çalışmalarda aspirasyon pnömonisi riskinin arttığı da bildirilmiştir(175). Vokal kordların proksimalinde tükürük göllenmesi, sesin kalitesinde değişiklik yaratarak ses kabalaşması ve disfoniye neden olurken, vokal kordların distalinde gelişen göllenme kronik öksürüğe neden olabilmektedir(179). Tükürük ile her defasında belli miktar hava yutulması semptomatik aerofaji oluşturabileceğinden gaz şişkinliği ve ağrıya neden olabilir. Komplikasyonlar, ileri veya çok genç yaşlardaki hastalarda genellikle daha şiddetli yaşanır. Sürekli ıslaklık ve kötü

kokü,hastalarda sosyal stigmatizasyon ile kişiler arası ilişkilerde utanma sonucu sosyal geri çekilmeye, öz güven azalmasına neden olabilir. Ciddi boyutta olduğu durumlarında hastalar yanlarında peçete taşımaktadırlar(179). Çevrede bulunan elektronik cihazlar, hasar görecekt boyutta ıslanabilmektedir . Bu durum hastaların ciddi biçimde sosyal geri çekilmesine ve bazen tedaviyi bırakmalarına bile neden olabilmektedir (179).

Klozapin ile gelişen hipersalivasyon genellikle dozla ilişkili bir seyir izler, doz arttıkça artış gösterirken azalan dozlar ile şiddeti azalır (177). Bu yan etkiye tolerans genellikle gelişmez , yıllar boyu sürebilir(180). Uzun ve arkadaşlarının ülkemizde yaptığı 3 yıllık takip çalışmasında 12'nci ay değerlendirmelerinde hipersalivasyon %50 oranında saptanmış, 24'üncü ve 36'ncı aylarda da yüksek oranda devam ettiği (%45.4) kaydedilmiştir(150).

Klozapin ile gelişen hipersalivasyonun tedavisinde, ilaç kullanımına başlamadan önce bazı önlemler alınmalıdır. Klozapin tedavisine başlarken hızlı titrasyondan kaçınılması hipersalivasyon ve ortostatik hipotansiyon riskini azaltmaktadır (175). Çok etkin olmamakla birlikte, eğer klinik olarak mümkünse klozapin dozunu azaltmak denenebilir(181). Daha hafif olgularda gün içinde şekersiz sakız çiğnemesi önerilmektedir. Bourgeois ve arkadaşları şekersiz sakız kullanan hastalarda salya akımının %60 azaldığını bildirmişlerdir(181). Boğulma hissi ile gece uykudan uyanan hastalara birden fazla yastıkla yatmaları önerilebilir. Salya akışı fazla olan ileri yaştaki hastalara lateral dekübit pozisyonda yatmaları önerilerek aspirasyonun önüne geçilebilir. Yastığın üzerine havlu yerleştirilmesi ıslaklık açısından yardımcı olabilir(116).

Hipersalivasyonun farmakolojik tedavisinde alfa-2 adrenerjik reseptör agonistleri (klonidin, lofeksidin, guanafasin, guanabenz, alfa-metildopa ve moksonidin) ve antimuskarinik ajanlar (pirenzepin, triheksifenidil, benztropin, biperiden, atropin, ipratropiyum bromür) kullanılmaktadır(182). Ayrıca beta-adrenoreseptör blokerleri, difenhidramin, sülpirid, amisülpirid ve botulinum toksin enjeksiyonu önerilen tedaviler arasındadır(182).

2.3.5.3.Konstipasyon:

Konstipasyon klozapin kullanan her yaştan hastada %14-60 sıklıkta bildirilen bir yan etkidir. Klozapinin güçlü antikolinergik etkisi intestinal düz kasları etkileyerek kolon peristaltizmini bozarak geçişi yavaşlatmakta ve barsaklarda tıkanmaya neden olmaktadır. Klozapin ayrıca

gastrointestinal düz kaslardaki serotonin reseptörleri üzerinden (5-HT₃ antagonizması) de bu etkiyi güçlendirmektedir(183,184).

Konstipasyon tedavinin herhangi bir döneminde olabilir ve genellikle doz bağımlıdır(184). Birçok vaka iyi seyirli olsada ölümcül sonuçlara yol açabildiği bildirilmiştir. Tıkanmaya bağlı kolon nekrozu, perforasyon, bakteriyel sepsis tablosu, kusulan fekal içeriğin aspirasyonu fatal seyredebilmektedir. Şizofreni hastalarındaki kötü beslenme, azalmış sıvı alımı, bozulmuş kan glukozu ve ağrı duyarlılığında azalmayla daha az karın ağrısından şikayetçi olmaları intestinal obstrüksiyon için bildirilen risk faktörleridir (183,184). Özellikle yaşlı hastalar bu ciddi komplikasyonlara daha hassastır(183).

Klozapin tedavisine başlamadan önce tıbbi anamnez ve batın muayenesi her yaştan hasta grubuna yapılmalıdır(185). Eğer var olan bir konstipasyon şikayeti varsa klozapine başlamadan önce tedavi edilmelidir. Hastalara bu yan etkiyle ilgili bilgilendirme yapılmalıdır. Klinisyenler konstipasyona yol açabilecek opiyatlar, trisiklik antidepresanlar, antihistaminikler ve diğer antikolinergik ilaçları klozapinle birlikte kullanmaktan kaçınılmalıdır(186). Özellikle en riskli dönem olan ilk 4 hafta, hasta haftalık olarak konstipasyon yönünden değerlendirilmelidir(183). Tedavisinde önerilen bir yöntem olmadığı gibi laksatiflerin birbirine üstünlüğü de kanıtlanmış değildir. Bol lifli gıdalarla beslenme ve sıvı alımı önerilmekle birlikte, eğer komplike olmamışsa hafif osmotik veya stimulan laksatifler kullanılabilir. İntestinal obstrüksiyonda bu laksatifler kontraendikedir(184).

2.3.5.4.Epileptik nöbet ve EEG değişiklikleri:

Klozapin kullanan hastalarda epileptik nöbet, EEG değişikliği, myoklonus diğer sık görülen yan etkilerdendir(186).Yapılan çalışmalarda klozapin tedavisi alan hastaların üçte birinden daha fazlasında EEG anormalliği geliştiği bildirilmektedir(187). Yapılan bir çalışmada klozapin alan şizofreni hastalarının %75'inde EEG anormalliği ve %30'unda epileptik aktivite saptanmış(187), başka bir çalışmada ortalama 3.8 yıl klozapin kullanımı sırasında grand mal nöbet gelişmesi riski %10 olarak bulunmuştur(188). Ülkemizde yapılan bir çalışmada tedaviye dirençli şizofreni tanısıyla klozapin alan hastaların %45.4'ünde EEG anormalliği geliştiği bildirilmiştir (150).

Nöbet riski klozapin dozu ile ilişkili olarak artmaktadır . Günde 600 mg'dan fazla klozapin alanlarda %5, 300-600 mg alanlarda %3-4, 300 mg'dan az alanlarda ise %1-2 oranında epileptik nöbet görülmüştür (189).

Ülkemizde 1996 yılında klozapin tedavisi başlanan hastalarla ilgili izlem çalışmasında, klozapin tedavisi öncesi tüm olguların EEG bulgularının normal sınırlarda olduğu, 30. hafta sonunda yapılan EEG değerlendirmesinde ise olguların %30.8'inde EEG değişiklikleri meydana geldiği bildirilmiştir(150).

Şizofreni nöronal yapılarda oluşturduğu değişikliklerle epileptik nöbet gelişmesine yatkınlık sağlayabilir. Epilepsi ve EEG bozukluğunun şizofrenide normal popülasyona göre daha sık olduğu görülmektedir. Bir çalışmada kronik şizofren hastalarda epilepsi prevalansı %45 olarak bildirilmiştir (190). Sınırlı veriye dayanan provokatif hipoteze göre ise psikotik hastalarda tedavi sırasında EEG anormalliği oluşması klinik düzelme ile birlikte dir. Bu hipoteze göre tedavi sırasında ortaya çıkan EEG anormalliği erken dönemde tedaviye yanıt öngörücüsü olabilir EEG ve klinik düzelme arasında olduğu varsayılan bu ilişkiyi desteklemeyen çalışmalar da mevcuttur (191).

Epilepsi hastalığının olması, daha önce epileptik nöbet ve ciddi kafa travması geçirme öyküsü, beyin patolojisi bulunması klozapin tedavisi sırasında nöbet geçirme riskini arttıran faktörler olarak bildirilmektedir (191).

Klozapin kullanımına bağlı epileptik nöbetin tedavi ve profilaksisinde sodyum valproat standart tedavi olarak önerilmekle birlikte, fenitoin ve karbamazepin gibi birçok antiepileptik ilacın da etkili olduğu gösterilmiştir(188). Ancak karbamazepin kemik iliğinde baskılanmaya yol açtığından klozapinle birlikte kullanılması önerilmemektedir. Epileptik nöbet (%6-8) riski arttığı için, 600 mg/gün ve üzerinde ilaç dozu verilecekse, EEG çekilmeli, paroksizmal bozukluk saptanırsa, nöbetin ortaya çıkması beklenmeden tedaviye valproik asit veya fenitoin eklenmelidir(188).

2.3.5.5.Sedasyon:

Sedasyon hastayı en çok rahatsız eden yan etkilerden biridir. Sedasyon genellikle tedavinin başlangıç dönemlerinde şiddetlidir, ilaç dozunun yavaş titrasyonu ile zamanla azalır ancak

özellikle yaşlı hastalarda uzun süre devam edebilir. Yapılan çalışmalarda yaşlı hastalarda tedavinin bırakılmasında sedasyon en önemli sebeplerden biri olarak bildirilmiştir(192).

Klozapin histamin H1 reseptörlerine yoğun afinite göstererek sedasyona neden olur. Ayrıca $\alpha 1$ adrenoreseptör blokajı da sedasyon gelişime katkıda bulunur.

Gündüz sedasyonunu azaltmakta ilaç dozunun büyük kısmının veya tamamının geceleri verilmesi ve yavaş titrasyon genellikle yeterlidir, ancak bazı hastalarda doz azaltılması gerekli olabilir(173).

2.3.5.6.Kilo alımı, DM ve dislipidemi gelişimi:

Psikotrop ilaçlara bağlı kilo alımı, psikiyatrik tedaviye uyumsuzluğun en önemli nedenlerinden birisidir (193). Kilo artışının hem hastalarda tedavi uyumunu bozması hem de oluşturduğu tıbbi komplikasyonlar (hipertansiyon, tip 2 diyabet, koroner arter hastalıkları, dislipidemi ve solunum problemleri) nedeniyle, bu sorun üzerinde giderek daha fazla durulmasına yol açmaktadır(194). Özellikle daha önce antipsikotik ilaç kullanmayan genç hastaların kilo artışına daha yatkın oldukları ileri sürülmektedir(194).

Atipik antipsikotik ilaçlarla tedavi süresince hastaların %40-80' inin ideal ağırlıklarında ortalama % 20 oranında artış olduğu gösterilmiştir (195). Allison ve arkadaşlarının değişik atipik antipsikotiklerin oluşturduğu kilo farklarını karşılaştırdığı çalışmasında en çok kilo artışını klozapin ile olanzapinin, orta derecede kilo artışını risperidon ile sertindolün, ılımlı kilo artışını ketiapinin ve en az kilo artışını ise ziprasidonun yaptığı bulunmuştur(196). Antipsikotiklerle tedavi süresince kilo artışının ilk 4-12. haftada gözlemlendiği, kilo artış hızının zamanla azalarak tedaviden bir yıl sonra platoya ulaştığı bildirilirken, klozapin ve olanzapin kullanımı ile kilo artışının çok daha uzun süreler devam ettiği ifade edilmiştir (197). Başka bir çalışmada da klozapin tedavisinin başladıktan 10 hafta sonra ortalama 4,5 kg kilo artışı olduğu, bu kilo artışının kronik olarak en az 3-5 sene devam ettiği bildirilmiştir(198).

Lamberti ve arkadaşları klozapinin kilo alımına etkisi üzerine yaptıkları bir çalışmada, 36 şizofreni hastasına altı ay süreyle ortalama 380 mg/gün dozunda klozapin vermiş ve ortalama kilo artışı 7.7 kg. olarak saptamışlardır(199). Yapılan başka bir çalışmada ise bir yılın

üzerinde klozapin kullanan hastaların beşte birinin vücut ağırlığında %20 artış olduğu, daha uzun süreli tedavide ise hastaların yarıya yakınının vücut ağırlığında %20 artış olduğu gösterilmiştir(200). Bazı çalışmalarda ise klozapin kullanan hastalarda kilo artışının klinik yanıtla pozitif yönde ilişkili bulunması ise dikkat çekicidir (198,199).

Klozapinin diğer atipik ilaçlardan daha fazla hiperglisemiye neden olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur(199,201). Bir çalışmada, klozapin kullanan hastalarda serum insülin düzeylerinin ilaç konsantrasyonu ile doğru orantılı olarak arttığı saptanmış, dolayısıyla klozapinin insülin salınımı üzerinde doğrudan etkisi olduğu belirtilmiştir (202). Bir çalışmada klozapin tedavisi uygulanan hastaların %36'sında tedavinin beşinci yılında diyabetin geliştiği gözlenmiştir. Başka bir çalışmada ise klozapin kullanan 63 hastanın %33'ünde hiperglisemi, %22'sinde tip 2 diyabet ya da glikoz intoleransı olduğu saptanmıştır (203). Literatürde klozapin kullanan bazı hastalarda belirgin kilo artışı olmaksızın diyabetin geliştiğine dair bildirimler bulunmaktadır(203). Bunlara ek olarak, klozapinin büyüme hormonunu etkileyerek IGF-I salınımını bozduğu ve insülin direncine neden olduğu gösterilmiştir(202).

Yapılan çalışmalar, antipsikotik tedavinin sonlandırılmasının ardından hastalardagözlenen glikoz metabolizmasındaki bozuklukların gerilediğini göstermiştir. Örneğin,klozapin kullanan hastaların %46'sında ilaç kesildikten sonra glisemik kontrolde iyileşmeolduğu, bu hastaların %62'sinin uzun süreli hipoglisemik ajanlara ihtiyaç duymadığı saptanmıştır (204). Bu veriler de antipsikotik ilaçların pankreas üzerindedoğrudan etkileri olduğunu desteklemektedir.

Atipik antipsikotikler dislipidemi geliştirme potansiyeline göre risk azalacak şekilde klozapin, olanzapin, ketiapin, risperidon, ziprasidon ve aripiprazol olarak sıralanabilirler(79). Klozapin ile tedavi edilen şizofreni hastalarının yaklaşık %40–60'ında dislipidemi görülmektedir (205).Bir yıl süreli prospektif bir çalışmada serum trigliseriddüzeylerinde %41.7, total kolesterol düzeylerinde %7.5 oranında artış saptanırken,HDL ve LDL düzeylerine belirgin değişiklik gözlenmemiştir(206).

Klozapinin kilo artışı, glukoz ve lipid metabolizması üzerine etki mekanizmaları bir çok çalışmada araştırılmıştır. Muskarinik kolinerjik reseptörlerin pankreatik β hücrelerindemevcut olduğu, parasempatik kolinerjik nöronların postsinaptik M3 reseptörleri üzerindeninsülin salınımını düzenlediği bilinmektedir. Klozapinin yatkın hastalarda M3 antagonizmasıyla insülin salınımını azalttığı ve doğrudan β hücre fonksiyonlarını bozduğu bildirilmiştir(203).

Ayrıca 5-HT_{2A} reseptör antagonizması yoluyla glikozun kas ya da yağ dokusuna alımını baskılayarak hiperglisemiye yol açmaktadır(205). Bunun yanı sıra klozapinin nöronal hücre tiplerinde de glikoz taşınmasını baskıladığı gösterilmiştir (207). Glukoz metabolizması disregülasyonunkilo artışı, insülin direnci, diabetes mellitus tip II,diyabetik ketoasidoz ve dislipidemiye yol açtığı düşünülmektedir(198). Olanzapin ve klozapinin, leptin düzeylerini belirgin arttırarak ve 5-HT_{2c} ve H₁ reseptör antagonist etkisiyle iştahı ve yiyecek tüketimini arttırarak kilo artışına neden olduğuöne sürülen diğer mekanizmalardır(208).

Klozapinin yol açtığı metabolik yan etkiler egzersiz, yaşam tarzı, diyet gibi önlemlerle en aza indirilebilir(209). Yapılan çalışmaların birinde yer alan yaşam tarzı değişikliği önerisi üç bileşeni içermektedir. Bunlar sırasıyla; 1.Eğitim (Beslenme ve fiziksel aktivite üzerine aylık programları); 2.Diyet (Amerika Kalp Derneği'nin 2. adım diyeti (kalorinin %30'dan azı yağdan, %55 karbonhidrattan,%15'den fazlası proteinden ve her 1000 kalori için 15 gr lif içeren diyet)); 3-Egzersiz (1 haftalık egzersiz fizyoloğuyla ardından, bireysel ev merkezli egzersiz programı)dir (209). Ancak bu yöntemleri psikiyatrik hastalarda uygulamak zordur (209).

Yapılan çalışmalarda ilaç dozunun kilo artışına etkisi olmadığı, alınmış kiloların verilmesi ve kilo artışının yavaşlatılabilmesi için doz azaltmanın gereksiz olduğu ileri sürülmüştür(210). Antipsikotiklere bağlı kilo artışını önlemek için H₂ reseptör antagonistleri (nizatidin, famotidin, ranitidin), amantadin (dopamin agonisti), topiramet, sibutramin, modafinil ve metformin gibi çeşitli farmakolojik ajanlar denenmiştir Metformin bu tedaviler arasında üzerinde en fazla çalışılmışdır(210,211).Klozapinle en az 3 aydır tedavi gören 61 hastada yapılan plasebo kontrollüçift kör 14 haftalık bir çalışmada, uzun salınımlı metformin alan hastalarda kilo artışında ve vücut kitle indeksinde plasebo grubuna göre anlamlı bir azalma olduğu, kan glikoz düzeylerinde anlamlı birdeğişiklik olmadığı, insülin düzeyleri ve insülin direnci indeksinde de uzun salınımlı metformin alan grupta anlamlı bir azalma olduğu bulunmuştur (211). Herhangi bir çalışmada rapor edilmemesine rağmen laktik asidoz, ilaç reçete edilirken göz önünde bulundurulması gereken önemli bir yan etkidir.

2.3.5.7.Kardiyak yan etkiler:

Dört yıllık bir izlem çalışmasında, klozapinin en sık yan etkisinin taşikardi (%67) ve ortostatik hipotansiyon (%29) olduğu bildirilmiştir(212). Ayrıca hipertansiyon ve belirgin

EKG değişiklikleri oluşabilir(213). Literatürde klozapin kullanımı sonrası miyokardit, perikardit ve kardiyomiyopati olguları bildirilmiştir(214).

Taşikardi ve hipotansiyon, doza bağlı yan etkiler olup psikotropik ilaçların muskarinik reseptörler ve α -1 adrenoreseptörleri bloke etmesi sonucu oluşurlar (215). Klozapin potent antimuskarinik etkiye sahiptir ve bu ilaçla tedavi edilen hastaların %20- 30'unda taşikardi gelişmektedir (8). EKG değişiklikleri, ST-T dalga değişiklikleri, T düzleşmesi veya tersine T dönmesi şeklinde görülebilir(160). Klozapin tedavisinin QTc'yi doza bağımlı şekilde artırdığı gösterilmiş olmakla birlikte, patolojik olması çok nadirdir (213). Klozapinle tedavi edilen 61 hastalık bir çalışmada, QTc'nin 500 milisaniyenin üzerine çıktığı 2 hasta gösterilmiştir(213). Başka bir çalışmada, klozapin tedavisiyle oluşmuş aniölüm oranının (4/561, %0.71), diğer psikiyatrik ajanlarla gelişenlere göre 2.5 kat fazla olduğu bildirilmiştir (217).

Klozapin kullanan hastalarda hipertansiyon yan etkisiyle ilgili veriler tartışmalıdır. Bazı çalışmada dozdan bağımsız olarak klozapinin arteriyel kan basıncında değişikliklere neden olduğu ve hastaların %12'sinde β blokere yanıt veren hipertansiyonun geliştiği bildirilirken, bazılarında klozapinle hipertansiyon ilişkisinin zayıf olduğu söylenmiştir(1,218). Beş yıl süren başka bir çalışmada ise tipik antipsikotiklerle karşılaştırıldığında, klozapin kullanımının hipertansiyona daha fazla yol açtığı ve klozapin kullanan grubun %27'sine bir antihipertansif tedavinin başlandığı bildirilmiştir(219).

.

Taşikardi veya hipertansiyon gelişiminde düşük doz beta bloker önerilse de, mümkün olduğunca ek ilaç kullanımından kaçınmak gerekir, çünkü ilaç kombinasyonları ile yan etki sıklığı ve şiddetinin arttığı bilinmektedir(112). Diğer kardiyak yan etkiler için semptomatik tedavi önerilmektedir(112).

2.3.5.8.Nokturnal enürezis:

Klozapinin yaşam kalitesini etkileyen bir diğer yan etkisi olan nokturnal enürezis, normal idrar tutma işlevinin uyku sırasında gerçekleşmesidir(220). Görölme oranı literatürde %0.23-41 gibi geniş bir aralıkta değişmektedir(220,221).

Atipik antipsikotiklere bağlı enürezis oluşumunun düzenekleri arasında antikolinergik etkinlik aracılığıyla oluşan üriner retansiyona bağlı taşma inkontinansı, α 1 adrenerjik blokaja bağlı

internal üretral sfinkter tonusunun azalması, 5HT2 veya 5HT3 antagonizması yoluyla pudental refleks blokajı, bazal ganglionlarda dopamin transmisyonunun azalmasıyla oluşan dopamin/noradrenalin dengesizliği yer almaktadır(222). Ayrıca ilacın sedasyon yapıcı etkisiyle mesanenin boşaltılması için uyanmayı engellemesi, nöbet eşiğini düşürmesi sonucu uyku sırasında nöbet geçirme, diyabetes mellitusuindükleyerek ikincil poliüriye neden olması ve kabızlık gibi yan etkilere bağlı olarak da gelişebileceği bildirilmiştir(173).

Yapılan çalışmalarda enürezis oluşumunda risk etkenleri olarak özgeçmişte birincil enürezis öyküsünün varlığı, erkek cinsiyet ve kombine yeni kuşak antipsikotik kullanımı bildirilmiştir(222,223). Bir kohort analizinde klozapin kullanan 82 hastanın %20.7'sinde enürezis saptanırken; olanzapin, ketiyapin ve risperidon kullanan grupta klozapin kullananlardan anlamlı düzeyde daha düşük enürezis saptanmıştır(223).

Klozapinin antikolinergik etkisinin dozabağımlı olarak arttığı düşünülmektedir(223). Aggarwal ve arkadaşlarınınbildirdikleri bir vakada (224) enürezisin 3.haftada 350 mg/gün klozapin dozunda, Praharaj veArora ise vakalarında (225)tedavinin 4. haftasında 400 mg/gün klozapin dozunda, Kho ve Nielsen' in bildirdikleri üç vakadaklozapin dozu 400 mg/gün iken enürezis bildirmişlerdir(226).. Soylu ve arkadaşlarının tedaviye dirençli şizofreni hastalarında klozapinin etkinliğini araştırdıkları çalışmalarında 47 hastadan 6'sında enürezis görüldüğü saptanmış, ancak doz ve süreyle ilgili bilgi verilmemiştir(227).

Klozapine bağlı enürezis noktürna da öncelikle hastaya akşam saatlerinde sıvı alımının kısıtlanması, gece yatmadan önce mesanenin boşaltılması ve geceleri tuvalet için alarm kurup hastanın kaldırılması önerilmelidir. Ayrıca klozapin dozunu düşürmek, antikolinergik etkinliği düşük olan antipsikotiklerle değiştirmek, intranazal desmopressin, antikolinergik ajan olarak trisiklik antidepressanlar(imipramin), triheksifenidil ve oksibutinin ile bir adrenergik agonist olan efedrin kullanılması etkilidir(173). Bunlar dışında Lee ve Kim tarafından bildirilen bir vaka sunumunda aripiprazol eklenmesi ile enürezisin düzeldiği belirtilmiştir(228)

2.3.5.9.Cinsel yan etkiler:

Klozapin, yeni kuşak antipsikotikler içinde cinsel işlev üzerine olumsuz yan etkisi görece az olan bir ilaçtır (13). Klozapin, risperidon ve haloperidol-flufenazin kombinasyonunun cinsel işlev bozukluğu yönünden karşılaştırıldığı bir çalışmada; cinsel istekte azalma

risperidonla%64, haloperidol-flufenazinle %67 oranında tespit edilirken, klozapin kullanan olgularda izlenmemiştir (229). Aynı çalışmada ereksiyon frekansında azalma klozapinle %40, haloperidol-flufenazinle %50, risperidonla %93 veorgazm-ejekülasyon sorunları klozapinle %20, haloperidol- flufenazinle %71, risperidonla %86 oranında bildirilmiştir(229).

Klozapin tuberoinfundibular bölgede düşük derecede blok yapan ve plazma prolaktin düzeylerine ihmal edilebilecek düzeyde etkileyen bir ajandır(14). Prolaktin düzeyi üzerinde etkisi sınırlı olduğundan, cinsel işlevi, özellikle istek ve uyarılma evrelerini olumsuz yönde etkilemez. Ayrıca sosyal iletişimi artırdığından hastalardaki azalmış cinsel yaklaşmayı arttırdığı öne sürülmektedir(230). Ancak klozapin tedavisi ile antiadrenerjik ve antikolinergik etkilerle bağlantılı cinsel yan etkiler, erektil disfonksiyon ve ejakülasyon problemleri yeni nesil antipsikotiklerle karşılaştırıldığında daha yüksek oranda görülebilir (230). Serretti ve arkadaşları yaptıkları çalışmada ketiyapin, ziprasidon, perfenazin ve aripiprazolün düşük oranda (%16-%27) cinsel işlev bozukluğuyla ilişkili olduğu, olanzapin, risperidon, haloperidol, klozapin ve tioridazinin yüksek oranda (%40-%60) cinsel işlev bozukluğu ile ilişkili olduğunu belirtmiştir (231). Klozapinle ilişkili izole priapizm olgularının gözlenmesinde bu mekanizmayı destekler görünmektedir(232). Ayrıca D4 reseptörlerinin paraventriküler bölgede erektil aktivitenin düzenleyicisi olarak rol oynayabileceği düşünüldüğünde, ajanın bu reseptör üzerine olan etkilerinin de cinsel işlev bozukluğu yönünden dikkate alınmasının gerekliliğini düşündürmektedir

2.3.5.10. Obsesif kompulsif belirtiler:

Obsesif kompulsif belirtiler de klozapin tedavisinde ortaya çıkabilecek yan etkilerdendir. Baker ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada klozapinle tedavi edilen 49 şizofreni hastası gözden geçirildiğinde, beş hastada obsesif- kompulsif belirtilerin görüldüğünü veya daha önceden var olan obsesif-kompulsif belirtilerin şiddetlendiği saptanmıştır(233). Grover ve arkadaşlarının 220 klozapin kullanan şizofreni hastasıyla yaptığı çalışmasında tedaviyle obsesif kompulsif belirti ortaya çıkan hastaların büyük çoğunluğunun kadın olduğu ve belirtilerin genellikle tedavinin ilk 12 ayı içerisinde ortaya çıktığı (69.2%), en sık cinsel obsesyonlar ve patolojik şüphelerle birlikte kontrol etme kompulsiyonlarının görüldüğü bildirilmiştir (234). Yapılan başka bir gözden geçirmede ise klozapin kullanan hastaların %0-28.4'ünde sonradan obsesif kompulsif belirtiler görüldüğü, bu belirtilerin en erken 1 ay, en

geç 5 yıl içerisinde başladığı, bazı çalışmalarda hastalık şiddeti, yüksek doz veya uzun süre klozapin kullanımıyla belirtilerin ilişkili olduğu söylenirken bazılarında bu ilişkinin kurulamadığı söylenmiştir(235).

Atipik antipsikotiklerin, yatkınlığı olan şizofreni hastalarında obsesif kompulsif belirtilerin ortaya çıkmasına neden olması, serotonin–dopamin sistemleri arasındaki etkileşimin obsesif kompulsif belirtilerin gelişimine neden olabileceğini düşündürmektedir (236). Beyinde serotonerjik sistem ile dopaminerjik sistem arasında güçlü bağlar mevcuttur. Dorsal raphe çekirdeği kortikal ve striatal bölgelere uzantılar gönderirken, median raphe çekirdeği limbik bölgelere uzantılar gönderir. 5-HT₂ reseptörleri dorsal raphe çekirdeği ile substantia nigra arasındaki iletime aracılık eder ve dopaminerjik nöronların ateşlenmesini inhibe eder. 5-HT₂ antagonizması dopaminerjik sistem üzerindeki baskının kalkmasına neden olur ve özellikle striatuma dopaminerjik sistemin aşırı aktif hale gelmesi obsesif kompulsif belirtilerin ortaya çıkmasına neden olabilir(236). Poyurovsky iki olguda, klozapin dozuyla bağlantılı geçici obsesif kompulsif belirtiler bildirmiştir(237). 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. Bu 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(237).

Bazı araştırmacılara göre ise şizofreni hastalarında atipik antipsikotiklerin etkisiyle obsesif kompulsif belirtilerin ortaya çıkmasına veya kötüleşmesine neden olabilecek serotonerjik sistem anomalisi bulunmaktadır. Buna göre şizofreni hastalarının bir alt grubunda obsesif kompulsif belirtiler zaten hastalığın bir parçasıdır ve etiyolojiden beyindeki serotonerjik sistem sorumludur. Tedaviye dirençli olup, klozapin tedavisine iyi yanıt veren hastaların da böyle bir alt grubu oluşturduğu düşünülmektedir. Bu hasta grubu atipik antipsikotik tedaviyle obsesif kompulsif belirtilerin şiddetlenmesi yönünden özellikle risk altındadır (238).

Tedavisinde klozapin dozunun azaltılması, seçici serotonin geri alım inhibitörleri veya aripiprazol eklenmesi önerilmektedir(235).

2.3.5.11.Nadir görülen diğer yan etkiler:

Tedavinin ilk haftalarında hastaların %10-20'sinde geçici hipertermi olabilir. Genellikle hipertermi benign ve kendini sınırlayıcıdır. Yine de, ayırıcı tanıda nötropeniye ikincil enfeksiyon ve malign nöroleptik sendrom göz ardı edilmemelidir(13).

Bu yan etkiler dışında literatürde iskemik kolit, paralitik ileus, gastroözofajeal reflü, pitriazis roza, intertriginöz eritem, pulmoner tromboemboli, psödo-feokromositoma, periorbital ödem ve parotidit vakaları bildirilmiştir(239).

2.3.6. Tedavinin sonlandırılması

Klozapin etkili bir tedavi olmasına rağmen bir çok hastada tedavi sonlandırılmak zorunda kalınmaktadır.Yapılan çalışmalarda en yaygın bırakma sebepleri tedavi uyumsuzluğu ve ilaç yan etkileri olarak bildirilmiştir(10,240, 241). 201 hastanın 22 yıllık tedavi sürecinin takip edildiği bir çalışmada (241) klozapin tedavisinin bırakılmasında en sık saptanan sebepler olarak ilaç veya zorunlu kan tetkiki uyumsuzluğu (%55,3), nötropeni ve diğer yan etkiler (%22) ve ölüm(% 10) bildirilmiş, bırakan hastaların %19'unda tedavinin bir süre sonra tekrar başladığı söylenmiştir. Ölümlerin büyük çoğunluğunun solunum yolu enfeksiyonlarına bağlı olduğu bildirilmiştir(241).

CATIE çalışmasının klozapinle ilgili bölümünde tedavinin sonlandırılmasının klozapinle diğer antipsikotiklere göre daha az olduğu, hastaların bir çok yan etkiye rağmen bu tedaviden daha uzun süre fayda gördüğü söylenmiştir(242). Ülkemizde Güven ve ark. tarafından 1998 yılında yapılan çalışmada yan etki nedeniyle tedaviyi bırakma oranı %24 olarak bulunmuş olup klozapin kullanan hastaların yan etkiler (%8.6-13) ve tedaviye yetersiz yanıt (%13-36) nedeniyle tedaviyi bırakma oranları, konvansiyonel nöroleptik kullanan hastalardan düşük olduğu bildirilmiştir(157).

Hastaların ilk klozapin tedavisine başladıktan sonraki 5 yıl içerisinde klozapin tedavisini bırakmaları dikkate alınarak İngiltere'de yapılan bir çalışmada, 18-65 yaş arası psikotik bozukluğu olan 316 kişi dahil edilmiş,142 kişi (%45) ilk 2 yıl içerisinde bıraktığı, tedavi bırakılmasında %56,3 yan etkilerin kontrol altına alınamaması rol oynamıştır (11). İzlanda'da hasta kayıtlarına bakılarak yapılan bir çalışmada hastaların tedaviye başladıktan sonra ilk 1 yıl

içinde %17,6'sının, 2 yıl içinde %22,7'sinin tedavisinin sonlandırıldığı, yıllar ilerledikçe tedaviyi bırakma oranlarının azaldığı bildirilmiştir(243).

.

1993–2007 yılları arasında tedaviye dirençli şizofreni ve şizoafektif bozukluk tanısıyla klozapin tedavisi alan 320 hastanın incelendiği bir başka çalışmada ise hastaların yarısından fazlasının (%57) en az bir tedaviyi bırakma dönemi olduğu, en sık bırakma nedeninin tedaviye uyumsuzluk (%35) ve yan etkiler (%28) olduğu, bırakmayla ilişkili yan etkilerin çoğunun hematolojik (%45) ve santral sinir sistemi (%35) yan etkileri olduğu, hematolojik yan etkiler nedeniyle bırakanların çoğunun tekrar ilacın başlanmasını tolere edebildikleri söylenmiş, tedaviyi bırakmayla ilgili genel risk faktörleri olarak Afrikan Amerikan ırkı, ileri yaşta klozapin tedavisine başlamak, eşlik eden madde kötüye kullanımı ve klozapinle psikiyatrik belirtilerde belirgin azalma olmaması bildirilmiştir(10). Aynı çalışmada tedavisi sonlandırılan hastaların %88'inin tedavi edilebilir (agranülositoz, miyokardit, kardiyomiyopati, QT uzaması gibi kontraendike olmayan durumlar) yan etkiler nedeniyle klozapini bıraktığı ve bu hastalarda gerekli müdahaleler ile tedavinin tekrar başlanmasının mümkün olduğu, ancak bunların sadece %16'sında tekrar başlandığı bulunmuştur(10).

Tedavi süresince subjektif yan etkileri araştıran çalışmalarda sersemlik, baş ağrısı, sedasyon, hipersalivasyon, taşikardi, postural hipotansiyon, tremor, hipertermi, kilo artışı, konstipasyon, miyokardit, kardiyomiyopati ve nöbet yan etkilerinin doz bağımlı olduğunu, doz azaltmanın yan etkilerin azaltılmasında faydalı olduğunu bildirmiştir(244-246). Sedasyonla ilgili yan etkilerden gençler daha fazla şikayetçi olmakta, özellikle tedavinin ilk dönemlerinde bu yan etki daha fazla dile getirilmektedir(246).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın tipi

Bu araştırma, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Psikotik Bozukluklar Birimi, Genel poliklinik ve Duygudurum Bozuklukları Birimi'nden şizofreni ve şizoafektif bozukluk tanısıyla takip edilmekte olan, klozapin tedavisi halen kullanan veya daha önce kullanmış olan hastaların bildirdikleri yan etkileri tanımlamayı ve bu yan etkilerin tedavinin kesilmesindeki rolünün ortaya konmasını amaçlayan retrospektif tanımlayıcı bir çalışmadır.

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Tıbbi Etik Kurulu'ndan 30/09/2016 tarihinde 16 sayılı toplantısında görüşülerek araştırma için onay alınmıştır.

3.2. Araştırmanın evreni

Araştırmanın evrenini, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Psikotik Bozukluklar Birimi, Genel poliklinik ve Duygudurum Bozuklukları Birimi'nden ayaktan takip edilen, çalışmaya dahil edilme kriterlerine uyan şizofreni ve şizoafektif bozukluk hastaları oluşturmaktadır.

3.3. Araştırmanın dahil etme ve dışlama ölçütleri

Çalışmaya dahil etme ölçütleri aşağıdaki gibidir:

1. DSM-5 Psikiyatrik Tanı Kılavuzu'na göre şizofreni veya şizoafektif bozukluk tanı ölçütlerini karşılamak
2. Düzenli kontrollere devam etmek ve kayıtların eksiksiz olması
3. Klozapin tedavisini halen kullanıyor olmak veya daha önce kullanıp bırakmış olmak

Çalışmanın dışlama ölçütleri aşağıdaki gibidir:

1. DSM-5 Psikiyatrik Tanı Kılavuzu'na göre Şizofreni veya şizoafektif bozukluk tanı ölçütlerini karşılamamak
2. Düzenli kontrollere gelmemek veya kayıtların eksik olması
3. Klozapin tedavisi hiç almamış olmak

3.4. Verilerin toplanması

Çalışmamızda Psikotik Bozukluklar Birimi, Genel poliklinik ve Duygudurum Bozuklukları Birimi'nde şizofreni ve şizoafektif bozukluk tanısıyla takip edilmekte olan hastaların ayaktan

takip ve varsa yatış dosyaları incelendi. Yaklaşık 1500 dosya taranarak klozapin tedavisi geçmişte almış veya halen almakta olan 246 hasta tespit edildi.

Dosyalarda kayıtlı olan sosyodemografik bilgiler, hastalık tanısı ve süresi, verilen psikofarmakolojik tedaviler ve süreleri, yatış, EKT ve intihar girişimi sayısı, , tedaviye direnç ölçütlerinin karşılayıp karşılamadığı, klozapin başlanma sebebi ve süresi, klozapin tedavisine takip eden hekime ve ailesine göre ne kadar yanıt verdiği, bildirilen yan etkiler, tedavi sonlandırıldıysa sebebi çalışmanın amaçları göz önüne alınarak hazırlanan hasta bilgi formlarına kaydedildi.

Tedaviye dirençli şizofreni tanısı için; en az iki antipsikotik ilacın 4-6 hafta süreli $\geq 400-600$ mg/gün klorpromazin eş değer dozunda kullanılmasına rağmen belirtilerde anlamlı düzelme olmaksızın iyi işlevsellik döneminin olmaması (Kısa Psikiyatrik Değerlendirme Ölçeği toplam puanının ≥ 45 ve yine aynı ölçeğin pozitif psikotik belirtiler ile ilgili 4 maddesinin en az 2'sinin ≥ 4 puan olması) kabul edilmiştir.

3.5. İstatiksel Analiz

SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 16.0 kullanılarak gerekli istatistiksel analizler yapıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogov-Smirnov testi ile araştırılmıştır. Öncelikle yüzdeler ve ortalamalar olarak hesaplanarak tanımlayıcı istatistikler yapılmış, kategorik değişkenler sayı ve yüzde ile, sayısal değişkenler ise ortalama $\pm$ standart sapma, ortanca ve minimum-maksimum değerleri ile özetlenmiştir.

Tedavinin kesilmesindeki öngörücülerinin değerlendirilmesinde ikiden fazla bağımsız grup karşılaştırmaları için Kruskal-Wallis, ikili bağımsız grup karşılaştırmaları için Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Korelasyon analizi için Pearson katsayıları kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık için $P < 0.05$ değeri kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1 Hastaların Sosyodemografik Özellikleri

Çalışmamızda kliniğimizde ayaktan takibi yapılmakta olan yaklaşık 1500 şizofreni ve şizoafektif bozukluk tanılı hasta doayasına ulaşıldı. Bu dosyalardan 246 hastanın kayıtlarının eksiksiz olduğu düşünülerek çalışmaya dahil edildi.

Yaptığımız çalışmaya; 163 (%66,3)'ü erkek, 83 (%33,7)'ü kadın olmak üzere, toplam 246 hasta alınmıştır. Bu hastaların klopapin tedavisini 185(%75,2)'i halen kullanmakta olup 61 (%24,8) kişinin tedavisi sonlandırılmıştır.

Çalışmaya katılan hastaların yaşları 17-80 arasında olup ortalaması 36.7 ± 11.09 yıl idi. Hastaların 198 (%80,5)'i bekar, 28 (%11,4)'i evli, 20 (%8,1,5)'i boşanmış veya dul idi. Hastaların 32 (%13,0)'si ücretli olarak bir işte çalışıyor, 7 (%2,8)'si işlevsel ev hanımı, 11(%4,5)'i öğrenci, 196(%79,7)'sı çalışmıyor veya işlevsiz ev hanımı idi. Eğitim durumlarına bakıldığında hastaların ortalama eğitim süresi $10,80 \pm 3,54$ yıl idi. Hastaların sosyodemografik bilgileri Tablo-2'de özetlenmiştir.

Tablo 2: Hastaların sosyodemografik özellikleri

	ORTALAMA	SS
YAŞ	36,7	11.09
EĞİTİM DÜZEYİ(YIL)	10,80	3,54
CİNSİYET	n	%
Kadın	83	66,3
Erkek	163	33,7
MEDENİ DURUM		
Bekar	198	80,5
Evli	28	11,4
Boşanmış/dul	20	8,1
ÇALIŞMA DURUMU		
Çalışmıyor/işlevsiz ev hanımı	195	79,6
Öğrenci	11	4,4
Ücretli çalışıyor/işlevsel ev hanımı	39	16

Hastaların %55,3'ü sigara kullanmıyor iken %94,3'ü alkol veya madde bağımlılığı hikayesi yoktu. Hastaların alışkanlıkları ile ilgili bilgi tablo-3'de özetlenmiştir.

Tablo 3: Hastaların alışkanlıkları

	n	%
Sigara kullanımı		
Var	110	44,7
Yok	136	55,3
Alkol/madde bağımlılığı		
Var	14	5,7
Yok	232	94,3

4.2.Hastaların Klinik Özellikleri

Çalışmaya dahil edilen hastaların 100'ü Psikotik Bozukluklar Birimi,136'sı Genel Poliklinik ve 10'u Duygudurum Bozuklukları Birimi'nde takip edilmekte olup 232)'si şizofreni, 14'ü şizoafektif bozukluk tanısı almaktadır(Tablo-4).

Tablo 4: Hastaların tanı ve takip edildikleri birime göre sınıflandırılması

	n	%
TANI		
Şizofreni	232	94,3
Şizoafektif Bozukluk	14	5,7
TAKİP EDİLDİĞİ BİRİM		
Psikotik bozukluklar birimi	100	40,7
Duygudurum bozuklukları birimi	10	4,1
Genel poliklinik	136	55,3

Hastaların ortalama hastalık süresi $14,3 \pm 8,04$ yıl idi.

Hastaların %27,7'ünde en az bir intihar girişimi mevcut iken, bunların 56'sı klozapin öncesi, 7'si klozapin sonrası intihar girişiminde bulunmuştur. Hastaların %34,8'ine geçmişte EKT tedavisi uygulanmıştı(Tablo-5).

Ortalama klozapin kullanım süresi $54,2 \pm 56,6$ ay idi. Hastalarda kullanılan klozapin dozu 75-1000 mg arası olup halen kullanılan ortalama doz $340,19 \pm 148,2$ mg/gün idi(Tablo-5).

Hastaların %60,6'sı klozapinle beraber başka antipsikotik % 40,5'i duygudurum düzenleyicisi veya antidepresan, %23,5'i antiepileptik tedavi kullanmaktaydı.

Tablo 5: Hastaların klinik özellikleri

	MİNİMUM	MAKSİMUM	ORTALAMA
Hastalık süresi (yıl)	1	46	14,3
Klozapin kullanım süresi (ay)	1	300	54,2
Klozapin maksimum dozu (mg/gün)	75	1000	397,2
Klozapin şu anki dozu (mg/gün)	0	800	340,19
Klozapin öncesi kullandığı antipsikotik sayısı	0	8	2,53
TDŞ ölçütünü karşıladıktan kaç ay sonra klozapin başlanmış	1	144	29,3

Hastaların %74'ü TDŞ, %9,7'i diğer antipsikotiklere intolerans, %6,5'i impulsivite,%9,7 diğer sebeplerle klozapine başlanmıştı. (Tablo-6) TDŞ ölçütünü karşıladıktan ortalama $27,1 \pm 30,5$ ay sonra klozapin kullanmaya başlamıştı. % 6,9 'i klozapin öncesi TPD klavuzunda önerilen dozun üzerinde tipik antipsikotik , %14,6'sı atipik antipsikotik kullanmıştı. Hastaların %44,9'u klozapin kullanımı öncesi ikiden fazla yeterli doz ve sürede antipsikotik kullanmaktaydı.

Tablo 6: Klozapin tedavisine başlanma sebepleri

	n	%
Tedaviye dirençli şizofreni	182	74
Diğer antipsikotiklere intolerans	24	9,7
Belirgin impulsivite	16	6,5
Bilinmiyor	24	9,7

Klozapinden aileye göre hastaların %2,8'i hiç fayda görmezken, %8,9'u minimal, %32,3'ü orta,%41,7'si ileri düzeyde fayda görmüştü. Aynı değerlendirme hekime göre yapıldığında %2,0'si hiç fayda görmezken, %10,9'u minimal,%37,6'sı orta, %38,0'i ileri düzeyde fayda görmüştü(Tablo-7).

Tablo 7: Hastaların ailelerine ve hekimlerine klozapinden gördükleri fayda

	Aileye göre		Hekime göre	
	n	%	n	%
Fayda yok	7	2,83	5	2,02
Minimal düzeyde	22	8,90	27	10,93
Orta düzeyde	80	32,38	93	37,65
İleri düzeyde	103	41,7	94	38,05
Bilgi yok	25	10,12	19	7,69

Klinisyene göre klozapin kullanan hastaların %74,5 (184 kişi)'i pozitif belirtiler,%21,5(53 kişi)'i negatif belirtiler, %8,9 (22 kişi) depresif belirtiler, %2 (5 kişi) bilişsel belirtiler ve %18,6 (46 kişi) impulsiviteyle ilişkili belirtilerinde maksimum düzelme gözlemlenmiştir.

4.3. Klozapin tedavisinde görülen yan etkiler:

Klozapin tedavisi altında hastaların bildirdiği yan etkiler sedasyon (%35,6,) hipersalivasyon (%27,9), kilo artışı (%19),inkontinans (%8,1), obsesif kompulsif belirtiler (%6,5), nöbet-miyokloni (%4,9), ortostatik hipotansiyon (%4,5), lökopeni (%3,6), cinsel yan etkiler (%1,2), konstipasyon (%0,8), diğer (%6,9) yan etkilerdir(Tablo-8).

Tablo 8: Klozapin tedavisinde bildirilen yan etkiler

	n	%
Sedasyon	88	35,6
Hipersalivasyon	69	27,9
Kilo artışı	47	19
İnkontinans	20	8,1
Obsesif Kompulsif Belirtiler	16	6,5
Nöbet-Miyokloni	12	4,9
Ortostatik Hipotansiyon	11	4,5
Lökopeni	9	3,6
Cinsel Yan Etkiler	3	1,2
Konstipasyon	2	0,8
Diğer	17	6,9

Hastalarda görülen yan etkiler sosyodemografik özelliklerine, klinik özelliklerine ve klozapin kullanım dozu ve sürelerine göre karşılaştırıldığında sedasyon, kilo artışı, inkontinans ve nöbet yan etkisiyle anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (Tablo-9).

Hipersalivasyon yan etkisinin klozapinle beraber başka antipsikotik kullananlarda($p:0,050$) ve ortalama klozapin maksimum dozu daha yüksek olanlarda ($p:0,02$) anlamlı şekilde sık görüldüğü saptanmıştır(Tablo-9). Ortostatik hipotansiyon yan etkisi kadınlarda ($p:0,006$) ve daha önceden kombine antipsikotik kullanımı olanlarda daha yüksek ($p:0,001$) oranda bildirilmiştir(Tablo-9).Lökopeni yan etkisi şizoafektif tanılı hastalarda daha yüksek ($p:0,016$) bulunmuştur. Konstipasyon yan etkisi kadınlarda anlamlı derecede fazla ($p:0,048$) bulunmuştur. Obsesif kompulsif belirtiler daha uzun süredir klozapin kullananlarda daha fazla bildirilmiştir. ($p:0,038$)(Tablo-9)

Tablo 9: Bildirilen yan etkilerle ilişkili faktörler

	n	p				
		Yaş	Cinsiyet	Klozapin Maximu m Dozu	Klozapin Şimdiki Doz	Klozapin Kullanım Süresi
Hipersalivasyon						
Var	69	0,19	0,46	0,02	0,26	0,42
Yok	177					
Sedasyon						
Var	88	0,08	0,98	0,92	0,60	0,99
Yok	158					
Kilo Artışı						
Var	47	0,82	0,99	0,84	0,73	0,91
Yok	199					
Ortostatik Hipotansiyon						
Var	11	0,30	0,006	0,97	0,52	0,65
Yok	235		(K>E)			
İnkontinans						
Var	20	0,57	0,92	0,89	0,86	0,40
Yok	226					
Nöbet						
Var	12	0,83	0,56	0,38	0,41	0,73
Yok	234					
Lökopeni						
Var	9	0,36	0,44	0,79	0,08	0,27
Yok	237					

Konstipasyon						
Var	2	0,78	0,04	0,49	0,16	0,82
Yok	244		(K>E)			
Cinsel Yan Etkiler						
Var	3	0,55	0,21	0,28	0,07	0,98
Yok	243					
Obsesif Kompulsif Belirtiler						
Var	16	0,58	0,18	0,19	0,32	0,39
Yok	230					

4.4. Klozapin tedavisinin kesilmesi:

Çalışmamıza dahil edilen hastaların klozapin tedavisini 185'i halen kullanmakta olup 61 kişinin tedavisi sonlandırılmıştır.

Klozapin tedavisi kesilenlerle hala devam edilenler karşılaştırıldığında tedavisi kesilmiş grupta önceden EKT yapılma oranı (p:0,001), önceden kombine antipsikotik kullanımı (p:0,017), TDS ölçütünü karşılama oranı (p:0,021) toplam hastane yatış sayısı (p:0,001), klozapin öncesi 1 yıl(p:0,008) ve klozapin sonrası 1 yıl yatış sayısı(p:0,000) daha yüksek bulunmuştur.(Tablo-10 ve Tablo-11)

Tablo 10:Klozapin tedavisi kesilenler ile devam edilenler arasındaki farklar (nicel veriler)

	Halen kullananlar		Önceden kullanıp kesilenler		p
	n	Ortalama $\pm$ SS	n	Ortalama $\pm$ SS	
Yaş	185	36,56 $\pm$ 11,43	61	37,47 $\pm$ 10,05	0,55
Eğitim süresi (yıl)	185	10,61 $\pm$ 3,54	61	11,39 $\pm$ 3,52	0,13
Hastalık süresi (yıl)	183	14,1 $\pm$ 8,31	61	15,21 $\pm$ 7,17	0,31
İntihar girişimi sayısı	173	0,43 $\pm$ 0,86	58	0,44 $\pm$ 0,86	0,91
Yeterli doz ve sürede kullanılan atipik AP sayısı	158	1,76 $\pm$ 0,99	59	2 $\pm$ 1,23	0,19
Yeterli doz ve sürede kullanılan tipik AP sayısı	159	0,63 $\pm$ 0,9	58	0,87 $\pm$ 1,21	0,16
Yeterli doz ve sürede kullanılan toplam AP sayısı	158	2,39 $\pm$ 1,22	58	2,91 $\pm$ 1,49	0,02
Klozapin öncesi doz üstü kullanılan AP sayısı	115	1,67 $\pm$ 0,53	42	1,61 $\pm$ 0,66	0,6
Klozapin maksimum dozu	180	404,86 $\pm$ 151,32	58	373,7 $\pm$ 186,87	0,25
Toplam hastaneye yatışı sayısı	173	3,04 $\pm$ 3,19	58	4,29 $\pm$ 3,4	0,01
Klozapin öncesi 1 yılda hastane yatış sayısı	172	0,79 $\pm$ 0,74	54	1,11 $\pm$ 0,81	0,01
Klozapin sonrası 1 yılda hastane yatış sayısı	172	0,09 $\pm$ 0,33	56	0,37 $\pm$ 0,55	0,001

Tablo 11: Klozapin tedavisi kesilenler ile devam edilenler arasındaki farklar (nitel veriler)

	Halen kullananlar		Önceden kullanıp kesilenler		p
	n	%	n	%	
Cinsiyet					
Kadın	63	25.5	21	8.5	0,93
Erkek	123	49.8	40	16.2	
EKT					
Yapılmış	53	21.5	33	13.4	0,001
Yapılmamış	126	51	25	10.1	
Tanı					
Şizofreni	179	72.5	54	21.9	0,024
Şizoafektif b	7	2.8	7	2.8	
Klozapin öncesi TDŞ ölçütünü					
Karşılıyor	134	54.3	48	19.4	0,021
Karşılamıyor	31	12.6	13	5.3	
Sigara					
Kullanıyor	85	34.4	25	10.1	0,52
Kullanmıyor	94	38.1	35	14.2	
Alkol-madde bağımlılığı hikayesi					
Var	12	4.9	2	0.8	0,322
Yok	170	68.8	59	23.9	

Klozapin kullanan hastaların tedavisi %9,3 düzensiz kullanım, %3,7 etki/yan etki oranının yetersiz olması, %3,3 etkisizlik, %2,4 lökopeni, %2,0 nöbet, %1,6 inkontinans, %1,6 sedasyon, %0,8 obsesif kompulsif belirtiler, %0,4 hipersalivasyon, %0,4 ortostatik hipotansiyon nedeniyle sonlandırılmıştır.(Tablo-12)

Tablo 12: Klozapin tedavisi kesilme nedenleri

	n	%
Düzensiz kullanım	23	9,34
Etki-Yan etki oranının yeterli olmaması	9	3,65
Etkisizlik	8	3,25
Lökopeni yan etkisi	6	2,43
Nöbet yan etkisi	5	2,03
Sedasyon yan etkisi	4	1,62
İnkontinans yan etkisi	4	1,62
Kilo alımı yan etkisi	2	0,81
Obsesif kompulsif semptom yan etkisi	2	0,81
Ortostatik hipotansiyon yan etkisi	1	0,40
Hipersalivasyon yan etkisi	1	0,40

4.5. Klozapin tedavisinin kesilmesinin ana nedenlerinin olası yordalayıcıları:

Çalışmamızda tedaviyi bırakma nedenleri düzensiz kullanım sonucu hastanın kendi başına ilacı bırakması, tıbbi yan etkilere intolerans ve yeterli etkinin sağlanamaması olarak üç grup altında toplanıp buna sebep olabilecek faktörler araştırılmıştır. Bu grupların oranları Tablo-13’ de verilmiştir.

Tablo 13: Klorzapinin tedavisinin kesilmesine yol açan nedenlerin gruplanması

	n	%
Düzensiz Kullanım	23	35,9
Yan etkilere intolerans	24	37,5
Yeterli etkinin sağlanamaması	17	26,5

Bu gruplara göre etki edebileceği düşünülen değişkenlerle yapılan karşılaştırmalar Tablo-14'te gösterilmiştir. Bu değerlendirmelere göre hastaların intihar girişimi sayısı fazla olanlarda, klorzapin tedavisinde yeterli etkinin sağlanamaması nedeniyle ilaç kesiminin fazla olması anlamlı bulunmuştur (p:0,024). Ayrıca klorzapin tedavisi öncesinde yeterli doz ve sürede kullanılan tipik antipsikotik sayısı fazla olanlarda etkisizlik nedeniyle ilaç kesimi diğerlerinden anlamlı olarak fazladır. (p:0,039).

Tablo 14:Klorzapin tedavisinin kesilmesinin ana nedenlerinin olası yordalayıcıları

	Düzensiz kullanım	Yan etkiler	Yeterli etkinin sağlanamaması	p
	Ortalama ± SS	Ortalama ± SS	Ortalama ± SS	
Yaş	37.4 ± 9.9	36.5 ± 10.1	38.5 ± 9.35	0,740
Eğitim süresi	11.1 ± 3.49	11.7 ± 3.30	12.1 ± 3.35	0,460
İntihar sayısı	0.56 ± 0.95	0.12 ± 0.44	0.52 ± 0.62	0,039
Hastalık süresi	15,6 ± 7.29	14.6 ± 6.41	17.5 ± 6.19	0,560
Klorzapin kullanım süresi	31.4 ± 34.7	26.04 ± 38.4	38.9 ± 41.5	0,590
Klorzapin maksimum dozu	391.0 ± 195.6	328.4 ± 163.3	402.9 ± 249.6	0,187

Klozapin öncesi yeterli doz ve sürede kullanılan tipik AP sayısı	1.12 ± 1.37	0.40 ± 0.59	1.31 ± 1.6	0,024
Klozapin öncesi yeterli doz ve sürede kullanılan atipik AP sayısı	1.76 ± 1.24	2.08 ± 1.27	1.56 ± 1.41	0,754
Klozapin öncesi yeterli doz ve sürede kullanılan toplam AP sayısı	2.89 ± 1.56	2.59 ± 1.50	2.87 ± 1.78	0,450

5.TARTIŞMA:

Çalışmamızda kliniğimizde şizofreni ve şizoafektif bozukluk tanısıyla takip edilmekte olan klozapin tedavisi alan hastaların bildirdikleri yan etkiler incelenerek tedavinin sonlandırılmasındaki etkileri değerlendirilmiştir.

5.1.Hasta grubu ve klozapin tedavisiyle ilgili bulgular:

Çalışmamıza %75,2'i halen klozapin tedavisi almakta olan 246 şizofreni ve şizoafektif bozukluk tanılı hasta dahil edilmiştir.

Şizofreninin ve şizoafektif bozukluğun epidemiyolojik özelliklerine göre kadın ve erkek cinsiyette hemen hemen aynı oranda görüldüğü, kadınlarda erkeklere oranla daha iyi prognozlu seyrettiği bilinmektedir (25). Çalışmamıza dahil edilen hastaların daha fazla erkeklerden oluşması(%66,3), klozapin tedavisi başlanan hastaların daha kötü prognozlu seyreden tedaviye dirençli gruba dahil olmasıyla açıklanabilir.

Şizofreni hastalarının sıklıkla hiç evlenmemekte, boşanma ve ayrı yaşama oranları ise yüksek gözlenmektedir.(28) Hastalığın gidişatı esnasında hastaların işlevselliği giderek bozularak çalışma oranları düşmektedir. Aldığımız hasta grubu da benzer özelliklere sahip olup hastaların sadece %11,4'ü evli ve %13'ü i ücretli olarak bir işte çalışmaktaydı.

Klozapin oldukça etkili bir atipik antipsikotik olmasına rağmen ölümcül olabilecek yan etkileri nedeniyle kullanım endikasyonları diğer antipsikotiklerin yan etkilerini tolere edemeyen, tedaviye dirençli şizofreni, tekrarlayan intihar girişimleri olan şizofreni ve şizoafektif bozukluk ve şiddetli geç diskinezi olguları ile kısıtlanmıştır(123). Bizim hasta grubumuzda da klozapin tedavisine %74'ü TDŞ, %9,7'i diğer antipsikotiklereintolerans ve %6,5'i impulsiviteyi azaltmak amacıyla başlanmıştı. Yapılan çalışmalarda tedaviye dirençli şizofrenide tek önerilen tedavi olmasına rağmen yan etkiler ve uyum sorunları nedeniyle klinisyenlerce tedaviye direnç ölçütlerini karşıladıktan sonra klozapin tedavisine başlanmasında ortalama 47.7 ay- 5 yıl gecikilmektedir(247). Bizim hasta grubumuzda verilen antipsikotik tedaviler incelendiğinde de hastaların TDŞ ölçütünü karşıladıktan ortalama $27,1 \pm 30,5$ ay sonra klozapin kullanmaya başladığı, % 6,9 'i klozapin öncesi TPD klavuzunda önerilen dozun üzerinde tipik antipsikotik , %14,6'sı atipikantipsikotik kullandığı bulunmuştur.

Klozapin tedavisinden beklenen yararlarla ilgili yapılan çalışmalarda özellikle pozitif belirtilerde faydalı olduğu, bunun yanında negatif ve bilişsel belirtilerle birlikte impulsiviteyi azalttığı bildirilmiştir(66,136, 141). Bizim çalışmamızda da hastalar bu tedaviden aileye göre %74, hekimine göre %75,6 fayda görmüştü. Bu yarar en belirgin pozitif belirtiler (%74,5) olmak üzere , daha sonra negatif belirtiler (%21,5) bilişsel belirtiler (%2) ve impulsiviteyle (%18,6) ilişkiliydi.

5.2.Klozapin tedavisinde bildirilen yan etkilerle ilgili bulgular:

Literatürde klozapin tedavisi alan şizofreni ve şizoafektif bozukluğu olan hastalarda görülen yan etkilerle ilgili çok sayıda veri mevcuttur. İngiltereKlozapin Çalışma Grubu(9)klozapin tedavisinde hipersalivasyonun en sık karşılaşılan yan etki olduğunu (%54), bunu sedasyon (%46), konstipasyon(%44), kilo alma (%11) ve epileptik nöbetlerin (%9) izlediğini bildirirken Povlsenve arkadaşları(155) %20 oranında sedasyon, %11.8 oranında hipersalivasyon, %12.9 oranında kilo alma ve %8.2 oranında konstipasyon geliştiğini rapor etmiştir. Keks ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise benzer şekilde en sık yan etkiler %31 oranıyla sedasyon, %16 oranında hipersalivasyon ve %9 oranında kilo alma olarak bildirilmektedir(156). Breier ve arkadaşları ise aynı hasta grubunda %74 oranında hipersalivasyon, %37 oranında sedasyon, %37 oranında ortostatik hipotansiyon ve %16 oranında konstipasyon saptamıştır(66). Schmauss ve arkadaşlarının 7 yıllık izlem çalışmasında en sık yan etkiler olarak hipersalivasyon (%78), kilo alma (%63) ve EEG anormalliğini (%37) kaydetmiştir(177). Ülkemizde yapılan bir çalışmada sık görüldüğü bildirilen yan etkiler sırasıyla sedasyon (%46), kilo artışı (%43),hipersalivasyon (%40), halsizlik (%30), konstipasyon (%30) ve idrar inkontinansdır (%21)(157). Bizim çalışmamızda yan etkilerden en sık sedasyon (%35,6) olmak üzere, hipersalivasyon(%27,9), kilo artışı (%19),inkontinans (%8,1), obsesif kompulsif belirtiler(%6,5), nöbet-miyokloni (%4,9),ortostatik hipotansiyon (%4,5), lökopeni(%3,6), cinsel yan etki(%1,2), konstipasyon (%0,8) saptanmıştır. Çalışmamızda saptanan yan etkilerin hemen tümünün sıklığının yukarıda belirtilen çalışmalardakinden düşük olduğu görülmektedir. Bu çalışma retrospektif olarak poliklinik dosyalarının taranmasına dayanmaktadır. Dosya kayıtlarındaki veriler poliklinik hekiminin standart poliklinik görüşme süresi boyunca sorguladığı ya da hasta/yakının kendiliğinden

belirttiği yan etkilerdir. Özellikle genel poliklinikte yan etkilerin tümüyle sorgulanmamış olması oranlardaki düşüklüğün olası bir nedeni olabilir.

Yan etkileri etkileyen faktörler tek tek incelendiğinde literatürde sedasyonun özellikle yaşlılarda daha belirgin görüldüğü bildirilmiştir(192). Çalışmamızda sedasyonla yaş, cinsiyet, hastalık süresi, klozapin kullanımı süresi gibi değişkenlerde anlamlı bir fark bulunamamıştır.($p>0,05$)

Klozapine bağlı yan etkilerin hemen hepsinin akut dönemde (ilk 6 hafta) yoğun olduğu bilinmektedir(129). Çalışmamızda yan etkilerin görülmeye başladığı dönem kaydedilemediğinden buna dair bir bulguya ulaşamamıştır.

Hipersalivasyon yan etkisi de diğer yan etkiler gibi erken dönemde başlamakta ve doz artışıyla şiddetlenmektedir. Zamanla bir çok yan etkiye tolerans gelişirken bu yan etkiye gelişmeyip uzun yıllar devam etmektedir (175). Çalışmamızda bu verilerle uyumlu olarak hipersalivasyonun sık görüldüğü hastalarda klozapin tedavisinde çıkılan maksimum dozanlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur($p=0,02$). Bunun dışında çalışmamızda hipersalivasyonun klozapinle birlikte ek antipsikotik kullanımı olan hastalarda daha sık görüldüğü saptanmıştır($p:0,05$). Bu da bize ilaç etkileşimiyle bu yan etkinin şiddetlendiğini düşündürmektedir. Antipsikotik polifarmasisinin birçok yan etkide artışa yol açtığı bilinmektedir(14). Bu bulgu klozapin kullanımında da bir başka antipsikotik eklemekten mecbur kalınmadıkça kaçınmanın yan etkileri azaltmak bakımından önemli olduğunu düşündürmektedir.

Klozapin tedavisiyle agranülositoz ve lökopeni görülme sıklığı yaşla artmakta ve erkeklerde daha fazla görülmektedir(167). Çalışmamızda agranülositoz yan etkisi görülmemiş olup 12 hastada lökopeni gelişmiştir.Yapılan değerlendirmede de bu yan etkinin cinsiyet veya yaşla anlamlı ilişkisi bulunamamıştır.($p>0,05$)

Yapılan çalışmalarda enürezis oluşumunda risk etkenleri olarak özgeçmişte birincil enürezis öyküsünün varlığı, erkek cinsiyet ve kombine yeni kuşak antipsikotik kullanımı bildirilmiştir(223). Ancak çalışmamızda bildirilen enürezis yan etkisiyle yaş, cinsiyet ve birlikte ilaç kullanımı gibi değişkenler arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır.($p>0,05$)

Grover ve arkadaşlarının 220 klozapin kullanan şizofreni hastasıyla yaptığı çalışmasında klozapin tedavisiyle obsesif kompulsif belirti ortaya çıkan hastaların büyük çoğunluğunun kadın olduğu ve belirtilerin genellikle tedavinin ilk 12 ayı içerisinde ortaya çıktığı (69.2%), bildirilmiştir(234). Yapılan başka bir gözden geçirmede ise klozapin kullanan hastaların %0-28.4'ünde sonradan obsesif kompulsif belirtiler görüldüğü, bu belirtilerin en erken 1 ay, en geç 5 yıl içerisinde başladığı, bazı çalışmalarda hastalık şiddeti, yüksek doz veya uzun süre klozapin kullanımıyla belirtilerin ilişkili olduğu söylenmiştir(235). Bizim çalışmamızda da 16 klozapin kullanan hastada obsesif kompulsif belirtiler görüldüğü, diğer değişkenlerle anlamlı bir fark bulunamasa da obsesif kompulsif belirtilerin daha uzun süredir klozapin tedavisi alanlarda daha sık olduğu saptanmıştır.(p:0,038)

Literatüre göre nöbet riski klozapin dozu ile ilişkili olarak artmaktadır . Günde 600 mg'dan fazla klozapin alanlarda %5, 300-600 mg alanlarda %3-4, 300 mg'dan az alanlarda ise %1-2 oranında epileptik nöbet görülmüştür (189). Bizim çalışmamızda nöbet görülme sıklığı ile kullanılan klozapin dozu arasındaki bu ilişki anlamlı bulunamamıştır.(p>0,05)

Ortostatik hipotansiyon kullanılan klozapin dozuna bağlı gelişen bir yan etki olduğu bildirilmektedir (215). Bunun dışında literatürde herhangi bir risk faktörü belirtilmemiştir. Ancak çalışmamızda 11 hastada ortostatik hipotansiyon saptanmış, bu yan etkinin kullanım dozuyla ise anlamlı bir ilişkisinin kurulamadığı (p>0,05) ancak kadınlarda (p:0,006)ve daha önceden kombine antipsikotik kullanımı olanlarda daha yüksek (p:0,001) görüldüğü anlamlı bulunmuştur.

Konstipasyon klozapin kullanan hastalarda %14-60 sıklıkta bildirilen bir yan etkidir. Bu yan etki tedavinin herhangi bir döneminde olabilir ve genellikle doz bağımlıdır(184). Özellikle yaşlılarda bu yan etkinin ciddi komplikasyonlara yol açabileceği bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda sadece 2 olguda konstipasyon bildirilmiştir(%0,8), bu yüzden herhangi bir değişkenle anlamlı ilişki bulunmamıştır.

5.3.Klozapin tedavisinin kesilmesiyle ilgili bulgular:

1993–2007 yılları arasında tedaviye dirençli şizofreni ve şizoafektif bozukluk tanısıyla klozapin tedavisi alan 320 hastanın incelendiği bir çalışmada hastaların yarısından fazlasının (%57) en az bir tedaviyi bırakma dönemi olduğu, en sık bırakma nedeninin tedaviye

uyumsuzluk(%35) ve yan etkiler(%28) olduğu, bırakmayla ilişkili yan etkilerin çoğunun hematolojik(%45) ve santral sinir sistemi (%35) yan etkileri olduğu bildirilmiştir(10). 201 hastanın 22 yıllık tedavi sürecinin takip edildiği başka bir çalışmada klorzapin tedavisinin bırakılmasında en sık saptanan sebepler olarak ilaç veya zorunlu kan tetkiki uyumsuzluğu (%55,3), nötropeni ve diğer yan etkiler (%22) ve ölüm(% 10) bildirilmiştir(241). Ülkemizde Güvenve ark. tarafından 1998 yılında yapılan çalışmada yan etki nedeniyle tedaviyi bırakma oranı %24 olarak bulunmuş olup klorzapin kullanan hastaların yan etkiler (%8.6) ve tedaviye yetersiz yanıt (%13) nedeniyle tedaviyi bırakma oranları bildirilmiştir(157). Çalışmamıza dahil edilen şizofreni ve şizoafektif bozukluk tanılı hastaların 61'inde (%24,8) klorzapin tedavisi sonlandırılmıştır. Bunların %9,3'ü düzensiz kullanım,%3,7'si etki/yan etki oranının yetersiz olması, %3,3'ü etkisizlik, %2.4'ü lökopeni, %2'si nöbet, %1,6'sı inkontinans, %1,6'sı sedasyon, %0,8'i obsesif kompulsif belirtiler, %0,4'ü hipersalivasyon, %0,4'ü ortostatik hipotansiyon nedeniyledir.

Tedaviyi bırakmayla ilgili genel risk faktörleri olarak Afrika kökenli Amerikan ırkı, ileri yaşta klorzapin tedavisine başlamak, eşlik eden madde kötüye kullanımı ve klorzapinle psikiyatrik belirtilerde belirgin azalma olmaması bildirilmiştir(10). Çalışmamızda klorzapin tedavisini hala kullanan ile kesilen hastalar karşılaştırdığında klorzapin kullanım süresi, yaş veya eşlik eden alkol madde bağımlılığı hikayesiyle anlamlı ilişki bulunamamış, ancak klorzapin tedavisi kesilmiş olan hastalarda EKT yapılma oranı (p:0,001), daha önceden kombine antipsikotik kullanımı oranı (p:0,017), TDŞ ölçütünü karşılama oranı(p:0,021), toplam hastane yatış sayısı (p:0,001) anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Kane'in ölçütlerine göre tedaviye dirençli olarak tanımlanan şizofreni hastalarının %40-70'lik bölümü,klorzapin tedavisine de dirençlidir ve klorzapin dirençli veya yüksek dirençli hastalar olarak adlandırılırlar(1, 248). Bizim çalışmamızda tedavisi sonlandırılan grubun % 13,1 etkisizlik ve %13,4 etki/ yan etki oranının yetersizliği nedeniyle kesilmiştir. Dolayısıyla bu veriler tedavisi sonlandırılan grubun, tedavisi devam eden hasta grubuna göre daha kötü prognozlu şizofreni hastalarından oluştuğu ve klorzapin tedavisine de dirençli olabileceği söylenebilir.

Çalışmamızda klorzapin tedavisinin kesilmesinin ana nedenlerinin olası yordalayıcılarını bulabilmek amacıyla tedaviyi bırakma nedenleri düzensiz kullanım sonucu hastanın kendi başına ilacı bırakması(%35,9), tıbbi yan etkilere intolerans(%37,5) ve yeterli etkinin sağlanamaması(%26,5) olarak üç grup altında toplanıp buna sebep olabilecek faktörler araştırılmıştır. Yapılan değerlendirmelere göre hastaların intihar girişimi sayısı fazla

olanlarda(p:0,024) ve klozapin tedavisi öncesinde yeterli doz ve sürede kullanılan tipik antipsikotik sayısı fazla olanlarda (p:0,039) klozapin tedavisinde yeterli etkinin sağlanamaması nedeniyle ilaç kesiminin fazla olması anlamlı bulunmuştur. Bu veri de klozapine yanıtızsızlık nedeniyle klozapin tedavisi kesilen grubun hastalığın başından beri daha kötü prognozlu seyreden hastalardan oluştuğu bilgisini desteklemektedir. Hastaların kendi başına tedaviyi bırakmasını veya tıbbi yan etkilere bağlı tedavinin sonlandırılmasını öngörebilecek herhangi bir değişken anlamlı bulunamamıştır.

6.SONUÇ VE ÖNERİLER:

Çalışmamıza dahil edilen klozapin tedavisi kullanmakta olan şizofreni ve şizoafektif bozukluk tanılı hastaların bildirdiği yan etkiler sedasyon (%35,6,) hipersalivasyon (%27,9), kilo artışı (%19),inkontinans (%8,1), obsesif kompulsif belirtiler (%6,5), nöbet-miyokloni (%4,9), ortostatik hipotansiyon (%4,5), lökopeni (%3,6), cinsel yan etkiler (%1,2), konstipasyon (%0,8) ve diğer (%6,9) yan etkilidir.Bu yan etkilerden hipersalivasyon klozapinle beraber başka antipsikotik kullananlardave ortalama klozapin maksimum dozu daha yüksek olanlarda,ortostatik hipotansiyon kadınlarda, obsesif kompulsif belirtiler daha uzun süredir klozapin kullananlarda anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.Çalışmamızda dosyalara kayıt edilen yan etkiler, literatürde bildirilen oranlardan daha düşük bulunmuş, bu durum poliklinikte yan etkilerin tümüyle sorgulanmamış olması ihtimalini düşündürmüştür.

Hastaların %24,8'inin klozapin tedavisi sonlandırılmış olup bunun sebebi olarak %9,3 düzensiz kullanım, %3,7 etki/yan etki oranının yetersiz olması, %3,3 etkisizlik, %2.4 lökopeni, %2.0 nöbet, %1,6 inkontinans, %1,6 sedasyon, %0,8 obsesif kompulsif belirtiler, %0,4 hipersalivasyon, %0,4 ortostatik hipotansiyon gösterilmiştir. Kesilme sebepleri düzensiz kullanım, yan etkiler ve ilacın yeterli etkiyi sağlayamaması şeklinde gruplandırıldığında intihar girişimi sayısı fazla olan hastalarda ve klozapin tedavisi öncesinde yeterli doz ve sürede kullanılan tipik antipsikotik sayısı fazla olanlarda yeterli etkinin sağlanamaması nedeniyle ilaç kesiminin anlamlı olarak fazla olduğu saptanmış, diğer gruplarda ilaç kesimini öngörebilecek herhangi bir veri anlamlı bulunamamıştır.

Bu sonuçlar ışığında önerilerimiz:

- Klinisyenler klozapin kullanan hastalarda tedavinin devamlılığının sağlanması için sık görülen yan etkiler ve olası risk faktörlerini her görüşmede sorgulamalı, varlığında gerekli öneri ve tedavilerle yan etkileri kontrol altında tutmaya çalışmalıdır.
- Hastalığın tanı konmasından itibaren kötü prognozlu seyreden hasta grubunun klozapin tedavisinden de fayda göremeyebileceği akılda tutulmalı, gerekirse güçlendirme tedavisi düşünülmelidir.



7. KAYNAKLAR:

1. Kane J, Honigfeld G, Singer J ve ark. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic: a double-blind comparison versus chlorpromazine. Arch Gen Psychiatry 1988; 45:789-796.
2. Volavka J, Czobor P, Sheitman B, Lindenmeyer JP, Citrome L, Mc Evoy JP, Cooper TB, Chakos M, Lieberman JA. Clozapine, olanzapine, risperidone, and haloperidol in the treatment of patients with chronic schizophrenia and schizoaffective disorder. Am J Psychiatry 2002; 159:255–262.
3. Hayes RD, Downs J, Chang CK, Jackson RG, Shetty H, Broadbent M, Hotopf M, Stewart R. The effect of clozapine on premature mortality: an assessment of clinical monitoring and other potential confounders. Schizophr. Bull. 2015; 41 (3), 644–655.
4. Tiihonen J, Lonnqvist J, Wahlbeck K, Klaukka T, Niskanen L, Tanskanen A, Haukka J. 11-year follow-up of mortality in patients with schizophrenia: a population based cohort study (FIN11 study) Lancet 374 2009; 9690: 620–627.
5. Chengappa, KN, Vasile J, Levine J, Ulrich R, Baker R, Gopalani A, Schooler N. Clozapine: its impact on aggressive behavior among patients in a state psychiatric hospital. Schizophr. Res. 2002; 53 (1–2): 1-7
6. Meltzer HY. Clozapine pattern of efficacy in treatment resistant schizophrenia in: Meltzer HY, (ed). Novel Antipsychotic Drugs; New York: Raven Press Ltd. 1992. 33-46
7. Zimmet SV, Strous RD, Burgess ES ve ark. Effects of clozapine on substance use in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder: a retrospective survey. J Clin Psychopharmacol 2000; 20: 94-98.
8. Naber D, Leppig M, Grohmann R, Hippus H. Efficacy and Adverse Effects of Clozapine in Treatment of Schizophrenia and Tardive Dyskinesia. Psychopharmacology 1989; 99: 73 – 76

9. UK Clozapine Study Group: The Safety and Efficacy of Clozapine in Severe Treatment - Resistant Schizophrenic Patients in the UK. British J Psychiatry 1993;163:150-154.
10. Davis MC, Fuller MA, Strauss ME, Konicki PE, Jaskiw GE. Discontinuation of clozapine: a 15-year naturalistic retrospective study of 320 patients. Acta Psychiatr Scand. 2014;130 (1): 30–39
11. Legge SE, Hamshire M, Hayes R ve ark. Reasons for discontinuing clozapine: A cohort study of patients commencing treatment, Schizophrenia Research 2016;174: 113–119
12. Ertuğrul A. Şizofreninin Nörobiyolojisi. Temel Psikofarmakoloji. 1. baskı. Yüksel N (ed). Ankara, 2010
13. Sadock BJ, Sadock VA (Ed.). 2. Cilt. Aydın H, Bozkurt A (Çev. Ed.). 8. Baskı. Güneş Kitabevi. 2007; 1329-45
14. Öztürk O. Şizofreni. Ruh Sağlığı ve Bozuklukları. 13. Baskı Ankara: BAYT Ltd. Şti., 2015:189-248)
15. Çetin M, Ceylan ME. Şizofrenin tarihçesi. Ceylan E, Çetin M (editörler). Araştırma Ve Klinik Uygulamada Biyolojik Psikiyatri, Şizofreni-I Kitabında (4. baskı). İstanbul, Yerküre Tanıtım ve Yayıncılık Hizmetleri, 2009:83-86.
16. Black DW ve Andreasen NC. Introduction Textbook of Psychiatry. Washinton DC: American Psychiatric Publishing Inc, 2011
17. Işık E. Güncel Şizofreni. (1.baskı). Ankara, Format Matbaacılık. 2006; 18-60.
18. Tandon R ve ark, Definition and description of schizophrenia in the DSM-5. Scizophrenia Res, 2013.150:3-10

19. American Psychiatric Association. Highlights of Changes From DSM-4-TR to DSM-5. American Psychiatric Publication. 2014
20. Amerikan Psikiyatri Birliği. Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Elkitabı (DSM-5). 5. Baskı .Ankara: Hekimler Yayın Birliği; 2013
21. Dünya Sağlık Örgütü. ICD-10 Ruhsal ve Davranışsal Bozukluklar Sınıflandırması Cenevre: Dünya Sağlık Örgütü; 1992
22. Whiteford HA ve ark. Global burden of disease attributable to mental and substance use disorders: findings from the Global burden of disease study 2010. Lancet, 2013
23. Breier A. Şizofrenide Yeni İlaç Tedavileri, Hekimler Yayın Birliği, Ankara. 1998
24. Singleton N, Bumpstead R, O'Brien M ve ark. Psychiatric Morbidity Among Adults Living in Private Households, Report of a survey carried out by the Social Survey Division of the Office for National statistics on behalf of the Department of Health, the Scottish Executive and the national Assembly for Wales. London: HMSO .2000
25. Köroğlu E, Güleç C. Psikiyatri Temel Kitabı, Hekimler Yayın Birliği, Ankara. 2007
26. Hefner H. Gender differences in Schizophrenia. Psychoendocrinology, 2003; 28: 17-54.
27. Jablensky A. The 100 year epidemiology of Schizophrenia. Schizophr Res. 1997;28:111-125.
28. Robbins LN, Reiger DA. Psychiatric disorders in America. The free press, New York, 1991
29. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. JAMA 2002;287:356-359

30. The European Network of Schizophrenia Networks for the Study of Gene Environment Interactions (EU-GEI). Schizophrenia etiology: Do gene environment interactions hold the key? Schizophr Res 2008;102(1-3):21-26.
31. Murray RM, Castle DJ, Genetic and environmental risk factors for schizophrenia. In: Gelder MG, Lopez JJ, Andreasen NC. Editor. New Oxford Textbook of Psychiatry. Cilt 1, New york: Oxford university Pres, 2000; 599-605.
32. Norton N, Williams HJ, Owen MJ. An update on the genetics of schizophrenia. Curr Opin Psychiatry, 2006;19:158-164.
33. Waldo MC, Adler LE, Leonard S, Olincy A ve ark. Familial transmission of risk factors in the first-degree relatives of schizophrenic people. Biological psychiatry. 2000;47(3):231-9.
34. Freedman R, Leonard S, Olincy A, Kaufmann CA ve ark. Evidence for the multigenic inheritance of schizophrenia. American journal of medical genetics. 2001;105(8):794-800.
35. Freedman R, Adler LE, Leonard S. Alternative phenotypes for the complex genetics of schizophrenia. Biological psychiatry. 1999;45(5):551-8.
36. Dölek B, Herken H. Şizofreni ve Bipolar Bozukluğun Genetiği; Örtüşen ve Ayrılan Noktalar. Klinik Psikofarmakoloji Bülteni, 2008; 18: 7-20.
37. Tyrone D. Şizofrenide Ara Fenotiplerin Kalıtımı. Current Opinion In Psychiatry Türkçe Baskı,2005; 1: 1.
38. Levinson DF. Molecular genetics of schizophrenia: a review of the recent literature. Curr Opin Psychiatry. 2003;16:157-170.
39. Levinson DF. Meta-analysis in psychiatric genetics. Current psychiatry reports. 2005;7(2):143-52.

40. The European Network of Schizophrenia Networks for the Study of GeneEnvironment Interactions (EU-GEI). Schizophrenia etiology: Do gene environment interactions hold the key? *SchizophrRes* 2008;102(1-3):21-26.
41. Gedders JR, Verdoux H, Takei N, Lawrie SM, and Murray RM. Individual patient data metaanalysis of the association between schizophrenia and abnormalities of pregnancy and labour. *Schizophr Bull* 1999; 25: 413-23.
42. Brown AS. Prenatal infection as a risk factor for schizophrenia. *Schizophr Bull* 2006;32(2):200-202.
43. Kotlicka-Antczak M, Gmitrowicz A, Sobow TM, and Rabe-Jablonska J. Obstetric complications and Apgar score in early-onset schizophrenic patients with prominent positive and prominent negative symptoms. *J Psychiatr Res* 2001; 35(4): 249-57.
44. Dalman C, Allebeck P. Paternal age and schizophrenia: further support for an association. *Am J Psychiatry* 2002;159(9):1591-1592.
45. Cantor-Graae E, Selten JP. Schizophrenia and migration: a meta-analysis and review. *AmJ Psychiatry*, 2005; 162(1):12-24.
46. McGrath J, Saha S, Welham J, El Sadi O, MacCauley C, Chant D. A systematic review of the incidence of schizophrenia : the distribution of rates and the influence of sex, urbanicity, migrant status and methodology. *BMC Med* 2004;2:13.
47. Janssen I, Hanssen M, Bak M, Bijl RV, de Graaf R, Vollebergh W, Mckenzie K, Van Os J. Discrimination and delusional ideation. *Br J Psychiatry*. 2003; 182:71-75.
48. Van Os J, Hanssen M, Bijl RV, Vollebergh W. Prevalence of psychotic disorder and community level of psychotic symptoms: an urban-rural comparison. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58(7):663-8.

49. Kelly BD, O'Callaghan E, Waddington JL, Feeney L, Browne S, Scully PJ, Clarke M, Quinn JF, McTigue O, Morgan MG, Kinsella A, Larkin C. Schizophrenia and the city: A review of literature and prospective study of psychosis and urbanicity in Ireland. *Schizophr Res.* 2010;116(1):75-89.
50. Arseneault L, Cannon M, Poulton R, Murray R, Caspi A, Moffitt TE. Cannabis use in adolescence and risk for adult psychosis: Longitudinal prospective study. *BMJ* 2002;325:1212–3.
51. Henquet C, Krabbendam L, Spauwen J, Kaplan C, Lieb R, Wittchen HU, Van Os J. Prospective cohort study of cannabis use, predisposition for psychosis and psychotic symptoms in young people. *BMJ* 2005; 330:11.
52. Chugani HT, Behen ME, Muzik O, Juhasz C, Nagy F, and Chugani DC. Local brain functional activity following early deprivation: a study of postinstitutionalized Romanian orphans. *Neuroimage* 2001; 14(6): 1290-301.
53. Sideli L, Mule A, Barbera DL, Murray RM. Do child abuse and maltreatment increase risk of schizophrenia? *Psychiatry Investig.* 2012; 9(2): 87–99.
54. Levitt JJ, Bobrow L, Lucia D, Srinivasan P. A selective review of volumetric and morphometric imaging in schizophrenia. *Current topics in behavioral neurosciences.* 2010;4:243-81.
55. Wright IC, Rabe-Hesketh S, Woodruff PWR, David AS, Murray RM, Bullmore ET. Metaanalysis of regional brain volumes in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2000;157:16-25.
56. Menon RR, Barta PE, Aylward EH, Richards SS, Vaughn DD, Tien AY et al. Posterior superior temporal gyrus in schizophrenia: gray matter changes and clinical correlates. *Schizophr Res* 1995;16: 127-135.

57. Andreasen NC, Rezai K, Alliger R, Swayze VW 2nd, Flaum M, Kirchner P ve ark. Hypofrontality in neuroleptic naive patients and in patients with chronic schizophrenia. Arch Gen Psychiatry 1992; 49: 943-958.
58. Brown GG, Thompson WK. Functional brain imaging in schizophrenia: selected results and methods. Current topics in behavioral neurosciences. 2010;4:181-214.
59. Urban N, Abi-Dargham A. Neurochemical imaging in schizophrenia. Current topics in behavioral neurosciences. 2010;4:215-42.
60. Harrison PJ. The neuropathology of schizophrenia. A critical review of the data and their interpretation. Brain 1999; 122: 593-624.
61. Önder E, Küçükada K. Şizofreni ve Dopamin. Şizofreni Dizisi 1999;2:45-57.
62. Moore KL, Persaud T, Yıldırım M, Okar İ ve ark. Klinik yönleri ile insan embriyolojisi. Nobel Tıp Kitabevleri, 2002.
63. Miyamoto S, LaMantia AS, Duncan GE, Sullivan P, Gilmore JH, Lieberman JA. Recent advances in the neurobiology of schizophrenia. Mol Interv 2003; 3(1):27-39.
64. Laruelle M, Kegeles LS, Abi-Dargham A. Glutamate, dopamine and schizophrenia: from pathophysiology to treatment. Annals of the New York Academy of Sciences 2003; 1003:138-158.
65. Monti JM, Monti D. Sleep in schizophrenia patients and the effects of antipsychotic drugs. Sleep Med Rev. 2004;8(2):133-48.
66. Breier A, Buchanan RW, Kirkpatrick B, Davis OR, Irish D, Summerfelt A, Carpenter WT. Effects of clozapine on positive and negative symptoms in outpatients with schizophrenia. Am J Psychiatry. 1994;151(1):20-6.
67. Alptekin K, Üçok A, Ayer A, Ünal A, Erol A, Ensari H, Atmaca M, Devrimci-Özgüven H. Psikiyatri Kliniğine Yatırılan Şizofreni ve Psikotik Bozukluğu Olan Hastaların Tedavi Rehberi. Klinik Psikofarmakoloji Bulteni 2014;24(3):276-88.

68. Lehman AF, Lieberman JA, Dixon LB, McGlashan TH, Miller AL, Perkins DO, Kreyenbuhl J. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia, second edition. American Psychiatric Association; Steering Committee on Practice Guidelines. Am J Psychiatry 2004;161(Suppl 2):S1-S56.
69. Miyamoto S, Stroup TS, Duncan GE, Aoba A, and Lieberman JA, Acute pharmacological treatment of schizophrenia, in Schizophrenia, Hirsh SR Weinberger DR, Editors., Blackwell Science Ltd: Oxford, UK. 2003:442-73.
70. American Psychiatric A. Practice guidelines for the treatment of patients with schizophrenia. Am J Psychiatry 2004; 161: 3-57.
71. Pan PC, Tantan D. Clinical characteristics, health beliefs and compliance with maintenance treatments, a comparison between regular and irregular attenders at a depot clinic. Acta Psych Scand 79 1989;564-570.
72. Kampman O, Laipala P, Vaananen J ve ark. Indicators of medication compliance in first episode psychosis. Psychiatry Research 2002; 110(1): 39-48.
73. Viguera AC, Baldessarini RJ, Hegarty JD ve ark. Clinical Risk following abrupt and gradual withdrawal maintenance neuroleptic treatment. Archives of General Psychiatry 1997; 54(1):49-95.
74. Ho BC, Black DW, Andreasen NC. Schizophrenia and other psychotic disorders. Essentials of Clinical Psychiatry. American Psychiatric Publishing. Washington Dc, London, England. 2004
75. Kissling W, Kane J, Barnes TRE ve ark. Guidelines for neuroleptic relapse prevention in schizophrenia: Towards a consensus view. 1991; 155-163.
76. Lehmann HE, Ban TA. The history of the psychopharmacology of schizophrenia. Can J Psychiatry. 1997; 42(2):152-162.

77. Yağcıoğlu EA. Antipsikotik ilaçların etki mekanizmaları: şizofreni tedavisinde “atipiklik” bir üstünlük mü? Türk Psikiyatri Dergisi. 2007;18:364-374.
78. Çetin M. Antipsikotiklerin etki ve yan etkilerinin temelleri. Ceylan ME, Çetin M (editörler). Araştırma ve klinik uygulamada biyolojik psikiyatri, şizofreni-II'de (3. baskı). İstanbul, Yerküre Tanıtım ve Yayıncılık Hizmetleri, 2005:861-880.
79. Tandon R, Jibson MD. Efficacy of newer generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia. Psychoneuroendocrinology, 2003; 28:9-26.
80. Kapur S, Remington G. Atypical antipsychotics: new directions and new challenges in the treatment of schizophrenia. Annu Rev Med, 2001; 52:503-17.
81. Chien WT, Yip AL. Current approaches to treatments for schizophrenia spectrum disorders, part I: an overview and medical treatments. Neuropsychiatr Dis Treat. 2013;9:1311-32.
82. Chien WT, Leung SF, Yeung FK, Wong WK. Current approaches to treatments for schizophrenia spectrum disorders, part II: psychosocial interventions and patient-focused perspectives in psychiatric care. Neuropsychiatr Dis Treat. 2013;9:1463-81.
83. Doering S, Müller E, Köpcke W, Pietzcker A, Gaebel W, Linden M, Müller P, Müller-Spahn F, Tegeler J, Schüssler G. Predictors of relapse and rehospitalization in schizophrenia and schizoaffective disorder. Schizophr Bull. 1998;24(1):87-98.
84. Hafner H, Löffler W, Maurer K ve ark. Onset and prodromal phase as determinations of the course. Balance of the Century. 1999;35-58.
85. Harrison G, Hopper K, Craig T, ve ark. Recovery from psychotic illness: a 15- and 25- year international follow-up study. Br J Psychiatry 2001;178:506-517.
86. Brown S. Excess mortality of schizophrenia: a meta-analysis. Br J Psychiatry 1997;171:502-508.

87. Özpoyraz N. Psikozun sürekliliği kavramı: şizoaffectif bozukluğun yeri. Köroğlu E, Güleç C (Editörler). Psikiyatri temel kitabı'nda. 2. baskı. Ankara: HYB Basım Yayın; 2007;211-6.
88. Tsuang MT, Stone WS, Faraone SV. Schizoaffective and schizotypal disorders. New Oxford textbook of Psychiatry, 2. Baskı, MG Gelder, NC Andreasen, JL Lopez-Ibor JR ve ark. (Ed.) New York: Oxford University Press, 2009: 595-602.
89. Kempf L, Hussain N, Potash JB. Mood disorder with psychotic features, schizoaffective disorder, and schizophrenia with mood features: trouble at the borders. Int Rev Psychiatry 2005;17:9-19.
90. Marneros A. The schizoaffective phenomenon: the state of the art. Acta Psychiatr Scand Suppl 2003;418:29-33.
91. Maier W. Do schizoaffective disorders exist at all? Acta Psychiatr Scand 2006;113:369-71.
92. Fochtmann LJ, Mojtabai R, Bromet EJ. Other Psychotic Disorders. Comprehensive textbook of psychiatry, 9. Baskı, BJ Sadock, VA Sadock, P Ruiz (Ed.) Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 2009;1605-28.
93. Padhy S, Hedge A. Şizoaffectif Bozukluk: Kavramın Ortaya Çıkışı ve Güncel Durumu. Türk Psikiyatri Dergisi 2015;26(2):131-137.
94. Marneros A. Schizoaffective disorder: clinical aspects, differential diagnosis, and treatment. Curr Psychiatry Rep 2003 5:202-5.
95. Semiz ÜB. Şizoaffectif bozukluk. Ceylan E, Çetin M (Editörler). Araştırma ve Klinik Uygulamada Biyolojik Psikiyatri, Şizofreni-II Kitabı'nda (4. baskı). İstanbul, Yerküre Tanıtım ve Yayıncılık Hizmetleri 2009:1306-1306.

96. Laursen TM, Labouriau R, Licht RW ve ark. Family history of psychiatric illness as a risk factor for schizoaffective disorder: a Danish register-based cohort study. *Archives General Psychiatry* 2005;62(8):841-848.
97. Mansour HA, Talkowski ME, Wood J ve ark. Association study of 21 circadian genes with bipolar I disorder, schizoaffective disorder, and schizophrenia. *Bipolar Disorder* 2009;11(7):701-710.
98. Craddock N, O'Donovan MC, Owen MJ. Genetics of schizophrenia and bipolar disorder: dissecting of psychosis. *J Med Genet* 2005;42:193–204.
99. Lencz T, Lipsky RH, DeRosse P ve ark. Molecular differentiation of schizoaffective disorder from schizophrenia using BDNF haplotypes. *Br J Psychiatry* 2009;194:313–8.
100. Abrams DJ, Rojas DC, Arciniegas DB. Is schizoaffective disorder a distinct categorical diagnosis? A critical review of the literature. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2008;4:1089-109.
101. Beatty WW, Jovic Z, Monson N ve ark. Memory and frontal lobe dysfunction in schizophrenia and schizo-affective disorder. *J Nerv Ment Dis* 1993;181:448–53.
102. Stip E, Sepehry AA, Prouteau A ve ark. Cognitive discernible factors between schizophrenia and schizoaffective disorder. *Brain Cogn* 2005;59:292–5.
103. Heinrichs RW, Ammari N, McDermid Vaz S ve ark. Are schizophrenia and schizoaffective disorder neuropsychologically distinguishable? *Schizophr Res* 2008;99:149-54.
104. Getz GE, Del Bello MP, Fleck DE ve ark. Neuroanatomic characterization of schizoaffective disorder using MRI: a pilot study. *Schizophr Res* 2002;55:55–9.

105. Radonic E, Rados M, Kalember P, Bajs-Janovic M et al. Comparison of hippocampal volumes in schizophrenia, schizoaffective and bipolar disorder. *Collegium Antropologicum* 2011;35(1):249-252.
106. Ciapparelli A, Dell'Osso L, Bandettini di Poggio A, Carmassi C, Cecconi D ve ark. Clozapine in treatment-resistant patients with schizophrenia, schizoaffective disorder, or psychotic bipolar disorder: a naturalistic 48-month follow-up study. *Journal of Clinical Psychiatry* 2003;64(4):451-458.
107. Malhi GS, Green M, Fagiolini A ve ark. Schizoaffective disorder: diagnostic issues and future recommendations. *Bipolar Disord* 2008;10:215-30.
108. Kantrowitz JT, Citrome L. Schizoaffective disorder: a review of current research themes and pharmacological management. *CNS Drugs* 2011;25:317-31.
109. Danacı AE. Şizoaftif bozukluk. Editör: Köroğlu E, Güleç C. *Psikiyatri Temel Kitabı*. Ankara: HYB Basım Yayın, 2007: 205-210.
110. Sramek JJ, Cutler NR, Kurtz NM, ve ark. Phase I clinical development and finding the dose: the role of the bridging study. *Optimizing the development of antipsychotic drugs*. John Wiley and Sons 1997:101-126.
111. Hippus H: The history of clozapine. *Psychopharmacology* 1989 99:53-55.
112. Naber D, Holzbach R, Perro C. Clinical management of clozapine patient in relation to efficacy and side-effects. *Br J Psychiatry* 1992;160: 54-59.
113. Barnes TR, Mc Evedy CJB. Pharmacological treatment strategies in the nonresponsive schizophrenic patient. *Int Clin Psychopharmacol* 1996;11(2):67-71.
114. Evren C Klopazin: bir gözden geçirme *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni*, 1996;4:1-4.
115. Meltzer HY. The mechanism of action of novel antipsychotic drugs. *Schizophr Bull*, 1991;17:263-287.

116. Van Kammen DP, Marder SR. Clozapine. Comprehensive Textbook of Psychiatry, HI Kaplan, BJ Sadock (Ed), 2. Cilt, 6. Baskı, Baltimore, Williams & Wilkins, 1995;1979-1987.
117. Perry PJ, Miller DD, Arndt SV ve ark. Clozapine and norclozapine plasma concentrations and clinical response of treatment- refractory schizophrenic patients. Am J Psychiatry, 1991;148: 231-235.
118. Meltzer HY: Clozapine: clinical advantages and biologic mechanisms. In: 'Schizophrenia, Scientific Progress' International Congress on Schizophrenia, Bethesda, 1987;302-309.
119. Kapur S, Seeman P. Does fast dissociation from the dopamine d(2) receptor explain the action of atypical antipsychotics?: A new hypothesis. Am J Psychiatry 2001;58:360-369.
120. Weigmann H, Bierbrauer J, Härtter S, Hiemke C. Automated determination of clozapine and major metabolites in serum and urine. Ther Drug Monit 1997;19(4):480-488.
121. Sur C, Mallorga PJ, Wittmann M, Jacopson MA, Pascarella D, Williams JB, Brandish PE, Pettibone DJ, Scolnick EM, Conn PJ. N-desmethylozapine, an allosteric agonist at muscarinic 1 reseptor, potentiates NMDA reseptor activity. Proceeding of the National Academy of Sciences of the United States of America 2003;100:13674-13679.
122. Weiner DM, Meltzer HY, Veinbergs I, Donohue EM, Spalding TA, Smith TT, Mohell N, Harvey SC, Lameh J, Nash N, Vanover KE, Olsson R, Jayathilake K, Lee M, Levey AI, Hacksell U, Burstein ES, Davis RE, Brann MR. The role of M1 receptor agonism of N-desmethylozapine in the unique clinical effects of clozapine. Psychopharmacology. 2004; 177:207-216.
123. Yüksel N Temel Psikofarmakoloji Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları Ankara, 2010 (1. baskı) 821-825.

124. Kinon BJ, Kane JM, Johns C, Perovich R, Ismi M, Koreen A, Weiden P. Treatment of neuroleptic-resistant schizophrenic relapse. *Psychopharmacol. Bull.* 1993; 29:309–314.
125. Kane JM, Marder SR. Psychopharmacologic treatment of schizophrenia. *Schizophr Bull Review.* 1993; 19(2): 287-302.
126. Meltzer HY. An overview of the mechanism of action of clozapine. *J Clin Psychiatry* 1994; 55 Suppl B: 47-52.
127. Carpenter WT, Conley RR, Buchanan RW, Breier A, Tamminga CA. Patient Response and Resource Management: Another View of Clozapine Treatment of Schizophrenia. *Am. J. Psychiatry.* 152: 827 - 832, 1995.
128. Meltzer HY, Bastani B, Kwon KY, ramirez LF, Burnett S, Sharpe J. A prospective study of clozapine in treatment resistant schizophrenic patients, I. Preliminary report. *Psychopharmacol*, 1989;99 (Suppl 1)68-72.
129. Lieberman JA, Safferman AZ, Pollack S, Szymanski S, Johns C, Hovvard A, Kronig M, Booksteln P, Kane JM. Clinical Effects of Clozapine in Chronic Schizophrenia: Response to Treatment and Predictors of Outcome. *Am. J. Psychiatry.* 1994;151:1744-1752.
130. Lindström LH. The effect of long - term treatment with clozapine in schizophrenia: aretrospective study in 96 patients treated with clozapine for up to 13 years. *Acta Psych Scand*, 1988;77:524-529.
131. Meltzer HY: Multiple - outcome criteria in schizophrenia: an overview of outcome with clozapine. *Eu Psychiatry*, 1995;10(Suppl 1)19-25.
132. Buchanan RW. Clozapine: Efficacy and safety. *Schizophr Bull.* 1995; 21(4): 579-591.
133. Breier A, Buchanan RW, Irish D ve ark. Clozapine treatment of outpatients with schizophrenia: Soutcome and long term response patterns. *Hosp CommunityPsychiatry.* 1993; 44: 1145-1149.

134. Hwang MY, Bermanzohn PC. Şizofreni ve ek tanılı durumlar, tanı ve tedavi. Çeviri editörü Üçok A, Yelkovan Yayınları 2001; 57-75.
135. Henriksson MM, Hillevi MA, Marttunen M J. Mental disorders and comorbidity in suicide. Am J Psychiatry. 1993;150:935-940.
136. Meltzer HY, Okayli G. Reduction of suicidality during clozapine treatment of neuroleptic-resistant schizophrenia: impact on risk-benefit assessment. Am J Psychiatry 1995;152:183-190.
137. Aguilar EJ, Siris SG. Do antipsychotic drugs influence suicidal behavior in schizophrenia? Psychopharmacol Bull. 2007; 40:128-142.
138. Tiihonen J, Wahlbeck K, Lönqvist J, Klaukka T, Ioannidis JP, Volavka J ve ark. Effectiveness of antipsychotic treatments in a nation wide cohort of patients in community care after first hospitalisation due to schizophrenia and schizoaffective disorder: observational follow up. BMJ 2006;333(7561):224-7.
139. Ahn YM, Chang JS, Kim Y, Lee KY, Kim JH, Kim SC ve ark. Reduction in hospital stay of chronic schizophrenic patients after long-term clozapine treatment. Int Clin Psychopharmacol 2005;20(3):157-61.
140. Pallanti S, Quercioli L, Pazzagli A. Effects of clozapine on awareness of illness and cognition in schizophrenia. Psychiatry Res 1986;3: 239-49,
141. Sharma T, Hughes C, Soni W ve ark. Cognitive effects of olanzapine and clozapine treatment in chronic schizophrenia. Psychopharmacology 169: 398-403, 2003.
142. Scherer H, Bedard MA, Stip E ve ark. Procedural learning in schizophrenia can reflect the pharmacologic properties of the antipsychotic treatment. Cogn Behav Neurol 2004;17(1): 32-40,

143. Hagger C. Improvement in cognitive function and psychiatric symptoms in treatment-refractory schizophrenic patients receiving clozapine. *Biological Psychiatry* 34: 702-712, 1993.
144. Galletly CA, Clark CR, McFarlane AC, ve ark. 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,.
145. Turgay A. Çocuklar ve gençlerde klinik psikofarmakoloji. *Psikiyatride İlaç Tedavisi*, S Birsöz, A Turgay (Ed), Ankara, Medikomat, 1994;241.
146. Suppes T, McElroy SL, Gilbert J ve ark. Clozapine in the treatment of dysforic mania. *Biol Psychiatry*, 1992; 32: 270-280.
147. McElroy SL, Dessain EC, Pope HG, Cole JO, Keck PE, Frankenberg FR, Aizley HG, O'Brian S. Clozapine in the treatment of psychotic mood disorders, schizoaffective disorder, and schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 1991;52:411-414.
148. Banov MD, Zarate CA, Scialabba D, ve ark. Clozapine therapy in refractory affective disorders. Presented at the annual meeting of the American College of Neuropsychopharmacology; Dec 14, 1993; Honolulu, Hawaii.
149. Fernandez HH, Trieschmann ME, Friedman JH. Treatment of psychosis in Parkinson's disease: safety considerations. *Drug Saf* 2003;26(9):643-59.
150. Uzun Ö, Özşahin A, Özmenler KN, Doruk A, Battal S. Clozapine in treatment-resistant schizophrenia: follow-up study for three years. *Klinik Psikofarmakoloji Bulteni-Bulletin of Clinical Psychopharmacology* 2000;10(2):74-80.
151. Li CR, Chung YC, Park TW, Yang JC, Kim KW, Lee KH, ve ark. Clozapine-induced tardive dyskinesia in schizophrenic patients taking clozapine as a first-line antipsychotic drug. *World J Biol Psychiatry* 2009;10(4 Pt 3):919-24.

152. Small JG, Milstein V, Marhenke JD, Hall DD, Kellams JJ. Treatment outcome with clozapine in tardive dyskinesia, neuroleptic sensitivity, and treatment-resistant psychosis. *J Clin Psychiatry* 1987;48(7):263-7.
153. Alonso J, Croudace T, Brown J, Gasquet I, Knapp MR, Suárez D, et al. Health-related quality of life (HRQL) and continuous antipsychotic treatment: 3-year results from the Schizophrenia Health Outcomes (SOHO) study. *Value Health* 2009;12(4):536-43.
154. Pickar D, Owen RR, Litman RE ve ark. Predictors of clozapine response in schizophrenia. *J Clin Psychiatry*, 1994; 55(Suppl B): 9.)
155. Povlsen UJ, Noring U, Fog R, Gerlach J: Tolerability and therapeutic effect of clozapine for up to 12 years. *Acta Psychiatr Scand*, 1985;71:176-185.
156. Keks NA, Copolov LD, Johnson G: Initial Australian experience with the atypical antipsychotic clozapine. *Med J Aust*, 1993;159:638-639.
157. Güven FM, Erengin N, İpekçi S ve ark. Clozapine: Efficacy and side effects in treatment-resistant schizophrenic patient. 5. World Congress on "Innovations in Psychiatry": 19-22 Mayıs; Londra (Serbest Bildiri), 1998 Abstracts; 38.
158. Uzun Ö. Tedaviye Dirençli Şizofrenide Klopazin'in Etkinlik ve Yan Etki Spektrumunun İncelenmesi. Yayınlanmış Tez; 1996.
159. Sramek JJ, Cutler NR, Kurtz NM ve ark. Optimizing the development of antipsychotic drugs. West Sussex: Wiley. 1997.
160. Fitton A, Heel RC. Clozapine, A Review of Its Pharmacological Properties, and Therapeutic Use in Schizophrenia. *Drugs*, 1990; 40 (5): 722 – 747.
161. Miller DD. Review and Management of Clozapine Side Effects. *J Clin Psychiatry* 2000;61(suppl 8):14-17.
162. Naumann R, Felber W, Heilemann H. Olanzapine-induced agranulocytosis. *Lancet* 1999; 354:566-567.

163. Alvir JMJ, Lieberman JA, Safferman AZ ve ark. Clozapine- induced agranulocytosis: Incidence and risk factors in the United States. *N Engl J Med*, 1993; 329:162-167.
164. Meltzer HY. Clozapine and other atypical neuroleptics: efficacy, side effects, optimal utilization. *J Clin Psychiatry, Monograph Series*, 1994;12:38-42.
165. Honigfeld G, Arellano F, Sethi J, Bianchini A, Schein J. Reducing clozapin-related morbidity and mortality: 5 years of experience with Clozaril National Registry. *J Clin Psychiatry* 1998; 59(Suppl.3):3-7.
166. Flanagan RJ, Dunk L. Haematological toxicity of drugs used in psychiatry. *Hum Psychopharmacol*. 2008;23:27-41.
167. Atkin K, Kendall F, Gould D ve ark. Neutropenia and agranulocytosis in patients recieving clozapine in the UK and Ireland. *Br J Psychiatry*, 1996; 169: 483-488.
168. Dettling M, Cascorbi I, Roots I. Genetic Determinants of Clozapine –Induced Agranulocytosis: Recent results of HLA Subtyping in a Non-Jewish Caucasian Sample. *Arch Gen Psychiatry* 2001; 58:93-94.
169. Lieberman JA, Yunis J, Egea E, Canoso RT, Kane JM, Yunis EJ. HLA-B 38, DR4, DQw 3 and clozapine-induced agranulocytosis in jewish patients with schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1990; 47:945-948.
170. Deliliers GL. Blood dyscrasis in clozapine-related pa-tients in Italy. *Haematologica* 2000; 85:233-237.
171. Madhusoodanan S, Cuni L, Brenner R, Sajatovic M, Palekar N, Amanbekova D. Chronic leukocytosis associ-ated with clozapine: a case series. *J Clin Psychiatry* 2007; 68:484-488.

172. Marlowe K. Thrombocytosis due to clozapine treatment: working towards an early marker for clozapine-induced agranulocytosis. *Br J Psychiatry* 2000; 177:372-3.
173. Young CR, Bowers MB, Mazure CM. Management of the adverse effects of clozapine. *Schizophr Bull* 1998; 24:338-390.
174. Oren R, Granat E, Shtrussberg S ve ark. Clozapine-induced agranulocytosis treated with granulocyte macrophage colony stimulating factor. *Br J Psychiatry*, 1993; 162: 686-687.
175. Cree A, Mir S, Fahy T. A review of the treatment options for clozapine-induced hypersalivation. *Psychiatr Bull* 2001; 25:114-116.
176. Honigfeld G, Patin J. A two-year clinical and economic follow-up of patients on clozapine. *Hosp Com Psychiatry*, 1990;41:882-885.
177. Schmauss M, Wolff R, Erfurth A, R  ther E. Tolerability of long term clozapine treatment. *Psychopharmacol*, 1989; 99:105-108.
178. Szabadi E, Tavernor S. Hypo- and hypersalivation induced by psychoactive drugs. Incidence, mechanisms and therapeutic implications. *CNS Drugs* 1999;11:449-466
179. Ye  ilyurt S, Aras   , Altınba   K, Atag  n M  , Kurt E. Klopapine Ba  lı Siyalorenin Patofizyolojisi ve G  ncel Tedavi Se  enekleri. *D    nen Adam Psikiyatri ve N  rolojik Bilimler Dergisi* 2010;23:275-281.
180. Lieberman JA, Safferman AZ. Clinical profile of clozapine: adverse reactions and agranulocytosis. *Psychiatr Q* 1992; 63:51- 70.
181. Bourgeois JA, Drexler KG, Hall MJ. Hypersalivation and clozapine. *Hosp Community Psychiatry* 1991; 42:1174.
182. Eraslan D,   zt  rk   , Gen   Y, Kalyoncu A. Klopapine Ba  lı Siyalorenin Etyolojisi ve Tedavisi. *Klinik Psikofarmakoloji B  lteni* 2007;17:147-154

183. Rege S, Lafferty T. Life-threatening constipation associated with clozapine. *Austral Psychiatry*. 2008;16:216–9.
184. Palmer SE, Mc Lean RM, Ellis PM, ve ark. Life-threatening clozapine- induced gastrointestinal hypomotility:an analysis of 102 cases. *J Clin Psychiatry*. 2008;69:759–68.
185. Bishara D, Taylor D. Adverse Effects of Clozapine in Older Patients *Drugs Aging* 2014; 31:11–20.
186. Kane JM. Clinical efficacy of clozapine in treatmentrefractory schizophrenia: an overview. *Br J Psychiatry*, 1992; 160(Suppl 17):41-45.
187. Silvestri RC, Bromfield EB, Khoshbin S. Clozapineinduced seizures and EEG abnormalities in ambulatory psychiatric patients. *Ann Pharmacother*, 1998; 32:1147-1151.
188. Devinsky O, Pacia SV () Seizures during clozapine therapy. *J Clin Psychiatry*, 1994; 55(Suppl B):153-156.
189. Tiihonen J, Nousiainen U, Hakola P, Leinonen E, Tuunainen A, Mervaala E, Paanila J: EEG Abnormalities Associated with Clozapine Treatment. *Am J. Psychiatry*, 1991; 148 (10): 1406.
190. Makikyrö T, Karvonen JT, Hakko H ve ark. Comorbidity of hospital-treated psychiatric and physical disorders with special reference to schizophrenia: a 28 year follow-up of the 1966 Northern Finland general population birth cohort. *Public Health*, 1998; 112:221-228.
191. Centorrino F, Price BH, Tuttle M ve ark. EEG abnormalities during treatment with typical and atypical antipsychotics. *Am J Psychiatry*, 2002; 159:109-115.
192. Naranjo CA, Herrmann N, Mittmann N, ve ark. Recent advances in geriatric psychopharmacology. *Drugs Aging*. 1995;7:184–202.

193. Savaş HA, Yumru M, Savaş E. Psikofarmakoterapinin yol açtığı kilo alımına karşı ilaçla tedavi yaklaşımları. Yeni Symposium 2007; 45:35-40.
194. Hagg S, Joelsson L, Mjorndal T. Prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance in patients treated with clozapine compared with patients treated with conventional depot neuroleptic medications. J Clin Psychiatry 1998; 59:294-299.
195. Green AI, Patel JK, Goisman RM, Allison DB, Blackburn G. Weight gain from novel antipsychotic drugs: need for action. Gen Hosp Psychiatry, 2000; 22:224-235.
196. Allison DB, Casey DE. Antipsychotic-induced weight gain: a review of the literature. J Clin Psychiatry 2001;62(suppl 7):22-31
197. Wetterling T. Bodyweight gain with atypical antipsychotics. a comparative review. Drug Saf, 2001; 24:59-73.
198. Allison DB, Mentore JL, Heo M, ve ark. Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis. Am J Psychiatry. 1999;156(11):1686-1696.
199. Lamberti JS, Bellnier T, Schwarzkopf SB. Weight gain among schizophrenic patients treated with clozapine. Am J Psychiatry, 1992; 149:689-690.
200. Robinson DG, Woerner MG, Alvir JM, Bilder RM, Hinrichsen GA, Lieberman JA. Predictors of medication discontinuation by patients with first-episode schizophrenia and schizoaffective disorder. Schizophr Res, 2002; 57:209-219.
201. Newcomer JW. Second generation (atypical) antipsychotics and metabolic effects: a comprehensive literature review. CNS Drugs, 2005; 19(suppl 1):S1-S93.
202. Melkersson KI, Hulting AL, Brismar KE. Different influences of classical antipsychotics and clozapine on glucose–insulin homeostasis in patients with schizophrenia or related psychoses. J Clin Psychiatry, 1999; 60:783-791.

203. Chintoh AF, Mann SW, Lam L, Giacca A, Fletcher P, Nobrega J ve ark. Insulin resistance and secretion in vivo: Effects of different antipsychotics in an animal model. *Schizophr Res*, 2009; 108:127-133.
204. Koller EA, Schneider B, Bennett K, Dubitsky G. (2001) Clozapine-associated diabetes. *Am J Med*, 111:716-723.
205. Demirel A, Demirel ÖF, Uğur M. Atipik Antipsikotiklere Bağlı Metabolik Sendrom. *Psikiyatride Guncel Yaklaşımlar* 2015; 7(1):81-97
206. Melkersson KI, Dahl M (2003) Relationship between levels of insulin or triglycerides and serum concentrations of the atypical antipsychotics clozapine and olanzapine in patients on treatment with therapeutic doses. *Psychopharmacology*, 170:157-166.
207. Cohen RM, Nordahl TE, Semple WE, Andreason P, Litman RE, Pickar D (1997) The brain metabolic patterns of clozapine and fluphenazine-treated patients with schizophrenia during a continuous performance task. *Arch Gen Psychiatry*, 54:481-486.
208. Stahl SM. Neuropharmacology of obesity:my receptors make me eat. *J ClinPsychiatry* 1998; 59:447-448.
209. Wu RR, Zhao JP, Jin H, Shao P, Fang MS, Guo XF et al. Lifestyle intervention and metformin for treatment of antipsychotic induced weight gain: A randomized controlled trial. *JAMA* 2008; 299:185-193.
210. Miller LJ, Pharm D. Management of atypical antipsychotic drug-induced weight gain: Focus on metformin. *Pharmacotherapy* 2009; 29:725-735.
211. Carrizo E, Fernández V, Connell L, Sandia I, Prieto D, Mogollón J, et al. Extended release metformin for metabolic control assistance during prolonged clozapine administration: a 14- week, double-blind, parallel-group, placebo-controlled study. *Schizophr Res* 2009;113(1):19- 26.

212. Marinkovic D., Timotijevic Babinskj T., Totic S., Paunkovic VR.: The side-effects of clozapine; A four year follow-up study. *Progrers in Neuro-psychopharmacology and Biological Psychiatry* 1994; 18:537-544.
213. Kang UG, Kwon JS, Ahn YM, Chung SJ, Ha JH, Koo YJ, Kim YS
Electrocardiographic abnormalities in patients treated with clozapine. *J Clin Psychiatry* 2000; 61: 441-446.
214. Catalano G, Catalano MC, Frankel Wetter RL. Clozapine induced polyserositis. *Clin Neuropsychopharmacol* 1997; 20: 352–6.
215. Chong SA, Mythily, Mahendran R. Cardiac Effects of Psychotropic Drugs. *Ann Acad Med* 2001;30:625-631.
216. Grohmann R, Ruther E, Sassim N, Schmidt LG. Adverse effects of clozapine. *Psychopharmacology* 1989;99:101-104.
217. Modai I, Hirschmann S, Rava A, Kurs R, Barak P, Lichtenberg P, Ritsner M. Sudden death in patients receiving clozapine treatment: a preliminary investigation. *J Clin Psychopharmacol* 2000; 20:325-327.
218. Woo YS, Kim W, Chae CH, Yoon BH, Bahk W (2009) Blood pressure changes during clozapine or olanzapine treatment in Korean schizophrenic patients. *World J Biol Psychiatry*, 10(4):420-425
219. Henderson DC, Daley TB, Kunkel L, Rodrigues-Scott M, Koul P, Hayden D (2004) Clozapine and hypertension: a chart review of 82 patients. *J Clin Psychiatry*, 65:686-689.
220. Yeşil B, Almış BH. Klopazine bağlı nokturnal enürezis: İki olgu sunumu. *Anadolu Psikiyatri Derg* 2016; 17:58-60
221. Raja M. Clozapine safety, 35 years later. *Current Drug Safety* 2011; 6(3):164-184.

222. Vera PL, Alejandro MS, Irving N. Effects of two atypical neuroleptics, olanzapine and risperidone, on the function of the urinary bladder and the external urethral sphincter in anesthetized rats. *BMC Pharmacol* 2001; 1(1):1-14.
223. Harrison WM, Skegg K, Ashton J, Herbison P, Skeg DC. Nocturnal enuresis in patients taking clozapine, risperidone, olanzapine and quetiapine comparative cohort study. *Br J Psychiatry* 2011; 199:140-144.
224. Aggarwal A, Garg A, Jiloha RC. Trihexyphenidyl (benzhexol) in clozapine- induced nocturnal enuresis and sialorrhea. *Indian Journal of Medical Sciences* 2009; 63(10): 470-471.
225. Praharaj SK, Arora M. Amitriptyline for clozapine-induced nocturnal enuresis and sialorrhoea. *British Journal of Clinical Pharmacology* 2007; 63(1): 128-129.
226. Kho KH, Nielsen O. Clozapine-induced nocturnal enuresis 2001 . *Psychiatr Bull R Coll Psychiatr* 2001; 25:232–233.
227. Soylu C, Bilici M, Bekaroğlu M, Yıldırım F. Tedaviye Dirençli Bir Grup Şizofrenili Hastada Klorazepin Etkinliği. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 1999; 9(1):34-38.
228. Lee MJ, and Kim CE. Use of Aripiprazole in Clozapine Induced Enuresis: Report of Two Cases. *J Korean Med Sci* 2010; 25(2): 333–335.
229. Wirshing DA, Pierre JM, Marder SR ve ark, (2002) Sexual side effects of novel antipsychotic medications, *Schizophr Res*, 56: 25-30.
230. Dickson RA, Edwards A. Clozapine and fertility. *Am J Psychiatry* 1997;154(4):582-583.
231. Serretti A, Chiesa A. A meta-analysis of sexual dysfunction in psychiatric patients taking antipsychotics. *Int Clin Psychopharmacol* 2011; 26: 130-140.

232. Compton MT, Miller AH (2001) Priapism associated with conventional and atypical antipsychotic medications: A review. *J Clin Psychiatry*, 62(Suppl 5): 362-366.
233. Baker RW, Chengappa KNR, Baird JW ve ark. (1992) Emergence of obsessive compulsive symptoms during treatment with clozapine. *J Clin Psychiatry*, 53:439-42.
234. Grover S , Hazari N, Chakrabarti S, Avasthi A. Relationship of obsessive compulsive symptoms/disorder with clozapine: A retrospective study from a multispeciality tertiary care centre *Asian Journal of Psychiatry* 2015;15; 56–61.
235. Lykouras, L., Alevizos, B., Michalopoulou, P., Rabavilas, A., 2003. Obsessive–compulsive symptoms induced by atypical antipsychotics. A review of the reported cases. *Prog. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiatry* 2003;27 (3); 333–346.
236. Kayahan B, Öztürk Ö, Veznedaroğlu B. Şizofrenide Obsesif Kompulsif Belirtiler *Türk Psikiyatri Dergisi* 2005; 16(3):205-215.
237. Poyurovsky M. Fluvoxamine treatment in clozapine-induced obsessive-compulsive symptoms in schizophrenic patients. *Clin Neuropharmacol*, 1996;19: 305-313.
238. Patel B, Tandon R. Development of obsessive-compulsive symptoms during clozapine treatment. *Am J Psychiatry*, 1993;150:836.
239. Fazio PD, Gaetano R, Caroleo M, Cerminara G, Maida F, Bruno A, Muscatello MR, Moreno MJJ, Russo E, García CS. Rare and very rare adverse effects of clozapine *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 2015;11:1995–2003.
240. Pai NB, Vella SC. Reason for clozapine cessation. *Acta Psychiatr. Scand.* 2012;125: (1),39–44.
241. Mustafa FA, Burke JG, Abukmeil SS, Scanlon JJ, Cox M. “Schizophrenia past clozapine”: reasons for clozapine discontinuation, mortality, and alternative antipsychotic prescribing. *Pharmacopsychiatry* 2015;48 (1): 11–14.

242. McEvoy JP, Lieberman JA, Stroup TS, Davis SM, Meltzer HY, Rosenheck RA, et al. Effectiveness of clozapine versus olanzapine, quetiapine, and risperidone in patients with chronic schizophrenia who did not respond to prior atypical antipsychotic treatment. *Am J Psychiatry* 2006;163:600–10.
243. Ingimarsson O, MacCabe JH, Haraldsson M, Jónsdóttir H, Sigurdsson E. Clozapine treatment and discontinuation in Iceland: A national longitudinal study using electronic patient records *Nordic Journal Of Psychiatry*, 2016;70- 6; 450–455.
244. Flanagan RJ . Side effects of clozapine and some other psychoactivedrugs . *Curr Drug Saf* 2008;3:115 – 22 .
245. Taylor DM , Douglas-Hall P , Olofinjana B , Whiskey E , Thomas A . Reasons for discontinuing clozapine: Matched, case – control comparison with risperidone long-acting injection . *Br J Psychiatry*2009 ; 194 : 165 – 7
246. Seppälä N, Leinonen E, Viikki M, Solismaa A, Nuolivirta T, Kampman O. Factors associated with subjective side-effects during clozapine treatment *Nordic Journal of Psychiatry*, 2015 69:3, 161-166
247. Howes OD, Vergunst F, Gee S, McGuire P, Kapur S, Taylor D. Adherence to treatment guidelines in clinical practice: study of antipsychotic treatment prior to clozapine initiation. *Br J Psychiatry* 2012; 201:481–485.
248. Chakos M, Lieberman J, Hoffman E, Bradford D, Sheitman B. Effectiveness of second generation antipsychotics in patients with treatment-resistant schizophrenia: a review and metaanalysis of randomized trials. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 518–526.

8.EKLER

Şizofreni ve şizoafektif bozukluğu olan hastalarda klozapin kullanımına ilişkin veri formu
Tarih:

1. İsim:
2. Cinsiyet:
3. Yaş:
4. Eğitim süresi: /yıl
5. Son 1 yıldır çalışma durumu: a. çalışmıyor/işlevsiz ev hanımı b. öğrenci
c. ücretli çalışıyor d. işlevsel ev hanımı
6. Medeni durumu: a. evli/partneri var b. bekar/boşanmış/ayrı/dul
7. Hastalık süresi: /yıl
8. Önceden EKT uygulanmış mı
9. Önceden intihar girişimi sayısı
10. İzlendiği birim: PAP/G. Polk/ Duygudurum boz. Birimi
11. Tanı: Şizofreni/Şizoafektif bozukluk
12. Hasta halen/ önceden klz kullanmış mı
13. Klozapin ile başka ap ile kombinasyonu : var/yok nedir?
14. Klozapin ile DDS/AD ile kombinasyonu : var/yok..... nedir?
15. Klozapin ile birlikte antiepileptik kullanımı: var/yok..... nedir?
16. Ne zamandır KLZ kullanıyor
17. Max doz:... Şimdiki doz: ...
18. Sigara içiyor mu: evet/hayır içiyorsa sayısı:.... Adet/gün
19. Bağımlılık düzeyinde alkol/madde kullanımı öyküsü: var/ yok
20. KLZ başlanma nedeni:
TDŞ/ Diğer aplere intolerans/ belirgin impulsivite
21. KLZ tedavisinden fayda görmüş mü:
Hayır/ minimal/ orta düzeyde/ ileri düzeyde/ bilgi-fikir yok
- Hekim:
- Hasta/ailesi:
22. KLZ tedavisinden en çok hangi belirtiler fayda görmüş(max 2 yanıt)
Pozitif/ negatif/ depresif/ bilişsel/ impulsivite
23. Yan etki profili:
a. sedasyon b.hipersalivasyon c.kilo artışı d.ortostatik hipotansiyon e.inkontinans
f.nöbet/myokloni g. Lökopeni h. Diğer i.yok
24. KLZ kesildiyse nedeni
a. Düzensiz kullanım b. yan etki(a/b/c/d/e/f/g/h) c. etkisizlik
d.etki/yan etki oranının yeterli olmaması
25. Toplam hastaneye yatış sayısı:
26. KLZ öncesi son 1 yılda hastaneye yatış sayısı:
27. KLZ sonrası 1 yılda hastaneye yatış sayısı:
28. KLZ öncesi intihar girişimi: var/yok
29. KLZ sonrası intihar girişimi: var/yok
30. Daha önceden verilen antipsikotik tedaviler:

Etik kurul onayı:



T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU



Sayı : 1131
Konu : Prof. Dr. Vehbi Alp ÜÇÖK

Tarih : 03.10.2016

Sayın Prof. Dr. Vehbi Alp ÜÇÖK
Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

İlgi: Ruh Sağlığı Anabilim Dalının 01/09/2016 gün ve 320821 sayılı yazısı

Sorumlu araştırmacılığını üstlendiğiniz ve Dr. Rümeyza TAŞDELEN' in yürüteceği 2016/1128 dosya numaralı "Şizofreni ve şizoafektif bozukluğu olan hastalarda klozapin tedavisinin sonlandırılmasında rol oynayan yan etkilerin değerlendirilmesi" başlıklı çalışma kurulumuzun 30/09/2016 tarih ve 16 sayılı toplantısında görüşülerek etik yönden uygun bulunmuş olup, tutanaklar ekte sunulmuştur.

Bilgilerinizi rica ederim.


Prof. Dr. A.Yağız ÜRESİN
İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar
Etik Kurul Başkanı

Eki: İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmaları Etik Kurulu Karar Formu



