



T.C.  
İZMİR KÂTİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ATATÜRK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ  
PSİKİYATRİ ANABİLİM DALI

PSİKOTİK BOZUKLUK TANILI KLOZAPİN KULLANAN VE  
KULLANMAYAN HASTALARDA SOSYAL İŞLEVSELLİĞİN  
KARŞILAŞTIRILMASI

MARZİYA KOSE  
ORCID ID: 0009-0008-1787-2071  
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN  
DOÇ. DR. NABİ ZORLU

İZMİR-2025



**T.C.**  
**İZMİR KÂTİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**ATATÜRK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ**  
**PSİKİYATRİ ANABİLİM DALI**

**PSİKOTİK BOZUKLUK TANILI KLOZAPİN KULLANAN VE  
KULLANMAYAN HASTALARDA SOSYAL İŞLEVSELLİĞİN  
KARŞILAŞTIRILMASI**

**MARZİYA KOSE**  
**ORCID ID: 0009-0008-1787-2071**  
**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN**  
**DOÇ. DR. NABİ ZORLU**

**İZMİR-2025**

## İÇİNDEKİLER

YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI .....	iii
ETİK BEYAN .....	iv
TEŞEKKÜR .....	v
ÖZET .....	vi
ABSTRACT .....	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR .....	viii
TABLolar .....	x
1. GİRİŞ .....	11
2. GENEL BİLGİLER .....	13
2.1. Şizofreni .....	13
2.1.1. Tanım .....	13
2.1.2. Tarihçe .....	13
2.1.3. Tanı ve Tanı Kriterleri .....	14
2.1.4. Epidemiyoloji .....	17
2.1.5. Etiyoloji .....	18
2.1.5.1. Kalıtım .....	18

2.1.5.2. Beyinde Yapısal ve İşlevsel Bozukluklar .....	19
2.1.5.3. Çevresel Faktörler .....	20
2.1.5.4. Biyokimyasal Faktörler .....	21
2.1.6. Klinik Belirti ve Bulgular .....	22
2.1.7. Klinik Seyir ve Sonlanış .....	23
2.1.8. Tedavi .....	24
2.2. Şizofrenide Sosyal İşlevsellik .....	25
3. GEREÇ VE YÖNTEM .....	27
3.1. Araştırmanın Türü .....	27
3.2. Araştırmanın Yapıldığı Yer ve Zaman .....	27
3.3. Araştırmanın Evreni ve Örneklemi .....	27
3.4. Çalışma Materyali .....	27
3.5. Araştırmanın Değişkenleri .....	27
3.6. Veri Toplama Araçları .....	28
3.6.1. Sosyodemografik Veri Formu ve Olgu Rapor Formu .....	28
3.6.2. DSM-5 Bozuklukları İçin Yapılandırılmış Klinik Görüşme Klinisyen Versiyonu(SCID-5/CV) .....	28
3.6.3. Kısa İşlevsellik Değerlendirme Ölçeği (KİDÖ) .....	28
3.7. İstatiksel Analiz .....	29
3.8. Etik İzinler .....	29
4. BULGULAR .....	30
5. TARTIŞMA .....	37
6. SONUÇ VE ÖNERİLER .....	43
7. KAYNAKLAR .....	44

EKLER .....	58
EK-1: Sosyodemografik Veri Formu .....	58
EK-2: Olgu Rapor Formu .....	59
EK-3: Kısa İşlevsellik Değerlendirme Ölçeği (KIDÖ) .....	61
EK-4: Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu .....	64



## YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI

Eğitim Planlama Kurulu'nca onaylanan Uzmanlık tezimin/raporumun tamamını veya herhangi bir kısmını, basılı (kağıt) ve elektronik formatta arşivleme ve dünya çapında erişime açılabilir ve bir kısmı veya tamamının fotokopisi alınabilir şekilde kullanıma açma iznini İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi'ne verdiğimi bildiririm. Bu izinle Üniversiteye verilen kullanım hakları dışındaki tüm fikri mülkiyet haklarım bende kalacak, tezimin tamamının ya da bir bölümünün gelecekteki çalışmalarda (makale, kitap, lisans ve patent vb.) kullanım hakları bana ait olacaktır. Tezin kendi orijinal çalışmam olduğunu, başkalarının haklarını ihlal etmediğimi ve tezimin tek yetkili sahibi olduğumu beyan ve taahhüt ederim. Tezimde yer alan telif hakkı bulunan ve sahiplerinden yazılı izin alınarak kullanılması zorunlu metinlerin yazılı izin alınarak kullandığımı ve istenildiğinde suretlerini Üniversiteye teslim etmeyi taahhüt ederim.

Marziya KOSE

Temmuz, 2025

## ETİK BEYAN

Bu çalışmadaki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu, kullandığım verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı, yararlandığım kaynaklara bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu, tezimin kaynak gösterilen durumlar dışında zgn olduğunu, “Psikotik Bozukluk Tanılı Klozapin Kullanan ve Kullanmayan Hastalarda Sosyal İşlevselliğin Karşılaştırılması” başlıklı çalışmamın, Tez Danışmanım Doç. Dr. Nabi ZORLU danışmanlığında tarafımdan üretildiğini ve İzmir Kâtip elebi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıpta Uzmanlık Birimi Tez Yazım Kılavuzuna göre yazıldığımı beyan ederim.

Marziya KOSE

Temmuz, 2025

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve birikimlerinden yararlandığım, bana desteğini esirgemeyen anabilim dalı başkanımız ve eğitim sorumlumuz Prof. Dr. Lütfullah BEŞİROĞLU'na,

Uzmanlık eğitimimde ve tez sürecimde bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, bu süreçte vermiş olduğu emekleri ve desteği için tez danışmanım Doç. Dr. Nabi ZORLU'ya,

Asistanlık sürecim boyunca bilgi ve deneyimlerinden çok şey öğrendiğim, beni meslek yaşamına hazırlayan değerli hocalarım Prof. Dr. Mustafa GÜLEÇ'e, Prof. Dr. Elif ORAL'a, Prof. Dr. Aybala SARIÇİÇEK AYDOĞAN'a, Doç. Dr. Esin Evren KILIÇASLAN'a, Uzm. Dr. Önder TUĞAL'a ve Uzm. Dr. Tolgahan TUNCAL'a,

Tez yazım ve analiz sürecinde desteğini esirgemeyen sevgili arkadaşım Uzm. Dr. Murat Musa YILDIRIM'a,

Her birini çok sevdiğim, yollarımızın kesişmesinden mutluluk duyduğum, asistanlık sürecimi keyifli hale getiren ve bu süreçte birbirimize destek olduğumuz asistan doktor arkadaşlarıma,

Hayatım boyunca fedakârlıkları ve destekleri ile her zaman yanımda olan, bugünlere gelmemdeki emeklerinden dolayı değerli annem, babam ve kardeşime, tanıştığımız günden beri desteğini esirgemeyen, asistanlığım boyunca ve özellikle tez hazırlama sürecimde sevgisi ve anlayışı ile her zaman yanımda olan ve hayatımı güzelleştiren canım eşime,

Sonsuz sevgi ve saygı ile teşekkür ederim, iyi ki varsınız.

Dr. Marziya KOSE

Temmuz, 2025

## ÖZET

# PSİKOTİK BOZUKLUK TANILI KLOZAPİN KULLANAN VE KULLANMAYAN HASTALARDA SOSYAL İŞLEVSELLİĞİN KARŞILAŞTIRILMASI

Marziya KOSE

İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı Tıpta  
Uzmanlık Tezi, İzmir, Türkiye, 2025

**Amaç:** Psikotik Bozukluk geniş yelpazede belirti, bulgu ve seyir özellikleri gösteren hem yaygınlığı hem de genç yaşta ortaya çıkması ve yaşam boyunca devam etmesi sebebiyle önemli bir halk sağlığı sorunudur. Sosyal işlevsellikte bozulma bu hastalığın temel belirtilerinden biridir ve hastalığın seyri boyunca giderek bozulur. Klozapinin bu alanda benzersiz etkiye sahip olduğu düşünülmektedir. Klozapin tedavisi ile işlevsellikte iyileşme hastalığın seyri boyunca farklılık göstermektedir. Biz bu çalışmada klozapin kullanımını olan ve olmayan psikotik bozukluk tanılı hastaların işlevselliklerini karşılaştırmayı amaçladık.

**Yöntem:** Çalışmaya Psikotik Bozukluk tanısı ile takipli olan, klozapin kullanan 19 hasta ve klozapin kullanmayan 28 hasta dahil edilmiştir. Gruplara DSM-5 için Yapılandırılmış Klinik Görüşmesi-Klinik Versiyonu (SCİD-5/CV) ve Kısa İşlevsellik Değerlendirme Ölçeği (FAST) uygulanmış, sosyodemografik özellikleri ve klinik durumları ayrıntılı olarak hazırlanmış sosyodemografik veri formu ile kaydedilmiştir.

**Bulgular:** Gruplar arasında yaş, cinsiyet, eğitim süresi, hastalık süresi, ilk yatış yaşı, toplam yatış sayısı, sigara kullanımı, AD ve DDD kullanımı açısından fark saptanmamıştır. Klozapin kullanan ve kullanmayan gruplar arasında KİDÖ işlevsellik genel puanı ve tüm alt başlık puanı açısından fark saptanmamıştır. Tüm katılımcılar arasında AD kullanan hastaların genel işlevsellik puanı ve boş zaman etkinlikleri hariç diğer alt başlık puanları daha yüksek bulunmuştur, yani AD kullananların işlevsellikleri daha kötü saptanmıştır. Tüm katılımcılar arasında DDD kullananların sadece özerklik alt başlığında ölçek puanı daha yüksek, yani işlevselliği daha düşük saptanmıştır. Cinsiyet, yaş ve ilk yatış yaşının işlevsellik ile ilişkisi saptanmazken, daha uzun eğitim süresinin daha iyi işlevsellikle, daha uzun hastalık

süresi ve daha fazla hastane yatış sayısının daha kötü işlevsellikle ilişkili olduğu saptanmıştır.

**Sonuçlar:** Bulgularımızda klozapin kullanımının şizofreni hastalarında sosyal işlevsellik üzerine bir etkisi olmadığını saptamış olup, literatür ile çelişkiler içermektedir. Daha sağlıklı değerlendirme için çok merkezli, uzun süre takip edilen ve daha büyük örneklem grubu ile yapılmış çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar Kelimeler:** Psikotik bozukluk, şizofreni, klozapin, sosyal işlevsellik



## ABSTRACT

### COMPARİSON OF SOCIAL FUNCTIONİNG İN PATİENTS DİAGNOSED WITH PSYCHOTİC DİSORDER WHO USE AND DO NOT USE CLOZAPİNE

Marziya KOSE

Izmir Kâtip Çelebi University Faculty of Medicine Department of Psychiatry,  
Medical Specialization Thesis, Izmir, Türkiye, 2025

**Aim:** Psychotic Disorder is an important public health problem due to its prevalence, onset at a young age and persistence throughout life, showing a wide range of symptoms, signs and course characteristics. Impairment in social functioning is one of the core symptoms of this disease and gradually deteriorates throughout the course of the disease. Clozapine is thought to have a unique effect in this area. Improvement in functionality with clozapine treatment varies throughout the course of the disease. In this study, we aimed to compare the functionality of patients diagnosed with psychotic disorders with and without clozapine use.

**Methods:** The study included 19 patients who used clozapine and 28 patients who did not use clozapine diagnosed with Psychotic Disorder. The Structured Clinical Interview for DSM-5-Clinical Version (SCID-5/CV) and the Functioning Assessment Short Test (FAST) were applied to the groups, and their sociodemographic characteristics and clinical conditions were recorded with a detailed sociodemographic data form.

**Results:** There was no difference between the groups in terms of age, gender, education period, duration of illness, age at first hospitalization, total number of hospitalizations, smoking, antidepressant and mood stabilizer use. There was no difference between the groups using clozapine and those not using clozapine in terms of general functionality score and all subheading scores of the FAST. Among all participants, the general functionality score and other subheading scores of patients using AD, except for leisure activities, were found to be higher, meaning that the functionality of those using AD was found to be worse. Among all participants, the scale score of those using DDD was found to be higher only in the autonomy subheading, meaning that their functionality was found to be lower. While gender, age and age at first hospitalization were not found to be related to functionality, it

was found that longer education period was associated with better functionality, longer illness duration and more hospitalizations were associated with worse functionality.

**Conclusion:** Our findings have found that clozapine use has no effect on social functioning in schizophrenia patients, and this is contradictory to the literature. Multi-center, long-term follow-up, and larger sample size studies are needed for a more accurate evaluation.

**Keywords:** Pshychotic disorder, schizophrenia, clozapine, social functioning



## SİMGELER VE KISALTMALAR

**AD:** Antidepresan

**AP:** Antipsikotik

**APA:** American Psychological Association (Amerikan Psikoloji Birliği)

**BKAP:** Birinci Kuşak Antipsikotik

**COMT:** Katekol-O-Metiltransferaz

**D2:** Dopamin 2 reseptörü

**DDD:** Duygudurum düzenleyicisi

**DISC1:** Distrupted in Schizophrenia 1

**DSM:** The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı)

**DTNBP1:** Dystrobrevin Binding Protein 1 (Distrobrevin bağlayıcı protein 1)

**EPS:** Ekstrapiramidal Semptom

**GAS:** Global Değerlendirme Ölçeği

**GRM3:** Glutamate Metabotropic Receptor 3 (Metabotropik Glutamat Reseptörü 3)

**5HT2A:** Serotonin 2A reseptörü

**ICD:** International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (Hastalıkların ve Sağlıkla İlgili Sorunların Uluslararası İstatistiksel Sınıflaması)

**İKAP:** İkinci Kuşak Antipsikotik

**KİDÖ:** Kısa İşlevsellik Değerlendirme Ölçeği

**Li:** Lityum

**LSD:** Liserjik Asit Dietilamid

**M1:** Muskarinik 1 reseptörü

**M.Ö:** Milat'tan Önce

**MSS:** Merkezi Sinir Sistemi

**NMDA:** N-metil D-aspartat

**NRG1:** Neuregulin 1

**N:** sayı

**Ort.:** Ortalama

**RGS4:** Regulator of G Protein Signaling 4 (G Protein Sinyal Düzenleyicisi 4)

**SED:** Sosyoekonomik Düzey

**SS:** Standart Sapma

**SSRİ:** Seçici Serotonin Gerilim İnhibitörü

**VPA:** Valproik Asit

**VTA:** Ventral Tegmental Alan

**WHO:** Dünya Sağlık Örgütü

## TABLULAR

<b>Tablo 1:</b> DSM-V Şizofreni Tanı Ölçütleri .....	15
<b>Tablo 2:</b> ICD-11 Şizofreni Tanı Ölçütleri .....	17
<b>Tablo 3:</b> Sosyodemografik veriler .....	31
<b>Tablo 4.1.:</b> Klinik Özgeçmiş Özellikleri .....	32
<b>Tablo 4.2.:</b> KİDÖ puanlarının karşılaştırılması .....	33
<b>Tablo 4.3.:</b> AD kullanımı olan ve olmayan Şizofreni hastalarında KİDÖ puanlarının karşılaştırılması .....	34
<b>Tablo 4.4.:</b> DDD kullanımı olan ve olmayan Şizofreni hastalarında KİDÖ puanlarının karşılaştırılması .....	35
<b>Tablo 4.5.:</b> Genel işlevsellik puanı ve eğitim süresi, yaş, hastalık süresi, ilk yatış yaşı ve toplam yatış sayısı arasında ilişki .....	36

## 1. GİRİŞ

Şizofreni geniş yelpazede belirti, bulgu ve seyir gösteren, hem yaygınlığı hem de genç yaşta ortaya çıkması ve yaşam boyu devam etmesi sebebiyle önemli bir halk sağlığı sorunudur. Şizofreninin yaşam boyu yaygınlığı %1 olarak bilinse de son yıllarda yapılan araştırmalarda toplumlarda yaygınlığının farklı olduğu gösterilmiştir(1).

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından 2010 yılında yapılan Global Hastalık Yüklü çalışması sonucunda şizofreni ruhsal hastalıklar arasında yeti yitimi ağırlığı açısından ilk sırada bulunmuştur (2).

Şizofreninin temel belirtileri pozitif belirtiler (sanrı, varsanı, dezorganize konuşma ve davranış) olup, hastalığa negatif belirtiler (ilgi, istek, motivasyon, duygu ve davranış kaybı) ve bilişsel belirtiler (dikkat, odaklanma, yargılama, soyutlama, işlem belleği ile ilgili bozukluklar) eşlik edebilmektedir (3). Pozitif belirtiler relaps ve remisyonlarla seyretmekte olup, negatif belirtiler ve bilişsel belirtiler süregelen seyretmekte ve uzun dönemde sosyal işlevselliği etkilemektedir (4). Sosyal işlevsellikte bozulma şizofreninin temel belirtilerinden biridir ve hastalığın seyri boyunca giderek bozulur. Geçmiş çalışmalarda şizofreni tanı ve tedavisinde öncelikli olarak pozitif belirtiler incelenmiş olsa da özellikle son yıllarda negatif bulgular ve bilişsel etkilenmenin sosyal işlevsellikteki bozulmaya etkisi vurgulanmaktadır (4). Sosyal işlevsellikteki bozulma aynı zamanda yaşam kalitesini büyük ölçüde etkilemekte olup, relapsı, kötü prognozu ve mesleki işlevsellikteki bozulmayı yordamaktadır (5,6,7). Şizofreni hastalığının sağaltımında antipsikotiklerin yeri oldukça büyüktür. Antipsikotikler tipik ve atipik olmak üzere 2 grupta sınıflandırılmaktadır. Atipik antipsikotikler serotonin reseptörlerine dopamin reseptörlerine oranla daha fazla afinite göstermektedir. Bu etki mekanizması sayesinde atipik antispikotiklerin tipik antipsikotiklere kıyasla daha az EPS'ye neden olduğu, negatif, bilişsel ve depresif belirtilerin düzelmesinde daha etkili olduğu bilinmektedir (8). İlk atipik antipsikotik olan klozapin tedaviye dirençli şizofreni hastalığında altın standart antipsikotik olarak kabul edilmektedir (9). Klozapin şizofrenide yeti yitiminin en önemli nedenlerinden biri olan negatif belirtilerin düzelmesinde etkili olsa da, kalıcı negatif belirtileri değil, depresyon, EPS ve psikoza sekonder gelişen negatif belirtileri düzelttiği düşünülmektedir (10).

Biz bu çalışmada klozapin kullanan ve kullanmayan şizofreni hastalarında sosyal işlevselliği karşılaştırmayı amaçladık.

Hipotezimiz klozapin kullanan şizofreni hastalarının sosyal işlevsellik düzeylerinin klozapin kullanımını olmayan hastalara kıyasla daha düşük olacağı yönündedir.



## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Şizofreni

#### 2.1.1. Tanım

Şizofreni kelimesi, Yunanca bölünmüş anlamına gelen schizo ve zihin anlamındaki phrene kelimelerinden oluşmaktadır. Şizofreni çoğunlukla erken yaşta ortaya çıkan, geniş yelpazede belirti, bulgu ve seyir gösteren, dikkat, bellek, yürütücü işlevler gibi yüksek kortikal işlevlerde etkilenmeye neden olan ve atak ve remisyon dönemleri ile yaşam boyu devam yüksek morbidite ve mortaliteye sahip bir sendromdur (11).

#### 2.1.2. Tarihçe

Şizofreninin günümüzdeki klinik belirti ve bulgularının eski tarihlerde de bilindiğine dair çok sayıda yazılı belge bulunmaktadır. M.Ö. 1400 yıllarında yazıldığı düşünülen Hint Veda yazılı metinlerinde günümüz şizofreni hastalığının klinik belirtilerinden (özbakımı azalma, dezorganize davranışlar sergileme, dini uğraşılarda artış, kendini Tanrı zannetme, zehirleneceğini düşünme vb) bahsedilmiştir (12). Ortaçağ'dan 18.yüzyıla kadar ruhsal hastalığı olan hastalara ruhunu şeytana teslim etmiş kişiler olarak yaklaşılmış, bu hastalar din adamları tarafından cezalandırılma amacıyla yazılan ceza yasası gibi işlev gören kitaplar ile cezalandırılmışlar(13).

Fransız psikiyatrist Morel, 1856 yılında yayınladığı “Traite des maladies mentales” adlı kitabında şizofreninin klinik özelliklerinden bahsetmiş ve bu durumu “demence precoce” olarak tanımlamıştır (14). Emil Kraepelin 1899 yılında o güne kadar demantia praecox, hebefreni ve katatoni adı altında ayrı ayrı ele alınan durumların aslında tek bir hastalık olduğunu, klinik özellikleri bakımından hepsinin “demantia preacox” başlığı altında birleştirilmesi gerektiğini vurgulamıştır (15). Bu klinik tablonun temel özelliklerinin halüsinasyonlar, sanrılar, düşünce yapısında bozulma, enkoherans, duygulanımda küntlük, negativizm, stereotipiler ve içgörü kaybı olduğu belirtilmiştir (15). Bleuler 1911 yılında yayınladığı “Demantia Praecox ya da Şizofreniler Grubu” kitabında bu hastalığın erken yaşlarda başlamasının ve bunama ile sonuçlanmasının zorunlu olmadığını göstermiştir (16). Bleuler o dönem demantia praecox olarak değerlendirilebilecek hastaları belirti ve bulgular üzerinde

yoğunlaşarak takip etmiş, şizofreni grubu hastalıklara özgü olan belirtileri tanımlamaya çalışmıştır. Bleuler için en temel belirti düşüncenin yapılanmasındaki parçalanma - çağrışımların bozulmasıdır (loosening of associations) ve bu sebeple hastalığa “zihin yarılması” yani “şizofreni” adını vermiş ve çağrışımlarda bozulmanın yanı sıra ambivalans, otizm ve duygulanımda küntleşme belirtilerini de hastalığın temel belirtisi olarak tanımlamıştır (17). Bleuler’den sonra alman psikiyatrist Kurt Schneider döneminde şizofreni için patognomonik olduğunu ileri sürdüğü birinci sıra belirtileri (yorum yapan, kendi aralarında tartışan sesler duyma; kendi düşüncelerinin sesle söylendiğini işitme; bedensel edilginlik; düşünce çalınması, sokulması; düşüncelerinin yayılması; sanrısız algılama; duygu, irade ve dürtülerin dış güçler tarafından denetlendiği duygusu) tanımladı (18).

1950’lerde yayımlanan DSM-I (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) sınıflandırmasında tüm ruhsal bozukluklar gibi şizofreni de strese karşı bir tepki olarak tanımlanmış ve şizofrenik reaksiyon olarak adlandırılmıştır. 1968’de yayımlanan DSM-II’de reaksiyon terimi yerine şizofrenik bozukluklar olarak tanımlanmıştır. 1980 yılında yayımlanan DSM-III’te ilk kez dahil etme ve dışlama kriterleri kullanılmış, şizofreni tanısı koymak için Schneiderien belirtilerinin olduğu bir akut dönem bulunması koşulu getirmiştir. DSM-IV’te ise şizofreni ve diğer psikotik bozukluklar başlığı altında sınıflandırılmıştır (19). 2013 yılında yayımlanan DSM-V’te ise bu hastalık “Şizofreni Spektrumu ve Diğer Psikotik Bozukluklar” başlığı altında sınıflandırılmış, tanı koymak için Schneiderien belirtilerin varlığı koşulu kaldırılmıştır (20).

### **2.1.3. Tanı ve Tanı Kriterleri**

Şizofreni yüzyıllardır klinik bir bozukluk olarak tanımlansa da tanı koydurucu herhangi bir biyolojik belirteç, laboratuvar bulgusu, yapısal beyin değişikliği, patognomonik belirti ve bulgusu olmaması sebebiyle tarih boyunca çeşitli tanı koyma sistemleri geliştirilmiştir. Şizofreni günümüzde klinik değerlendirmeye dayalı fenomenolojik psikopatoloji temelinde uluslararası sınıflandırma sistemlerini kullanarak tanılanan bir sendromdur. Klinikte bu bağlamda en sık kullanılan sınıflandırma sistemi Amerikan Psikiyatri Birliği (APA) tarafından hazırlanan DSM ve WHO tarafından hazırlanan ICD (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems – Ruhsal ve Davranışsal Bozukluklar Sınıflaması) sınıflamasıdır. DSM’nin son yayımlanan beşinci versiyonunda (2013)

şizofreni için spektrum kavramı (20), ICD'nin son yayımlanan on birinci versiyonunda (2022) ise şizofreni ve diğer psikotik bozukluklar kavramı benimsenmiştir (21).

DSM-V'te şizofreni akut dönem belirtileri ve süre ölçütü ile tanımlanır. DSM-V'e göre şizofreni tanısı koyabilmek için A tanı kriterlerinden en az ikisinin (bunlardan da en az birinin sanrı, varsanı, dağınık konuşma olması koşulu ile) bir ay boyunca sürmesi, toplam hastalık süresinin en az 6 ay olması ve bozukluğun başlangıcından itibaren sosyal ve mesleki işlevsellikte bozulma olması gerekmektedir (20). DSM-V şizofreni ve diğer psikotik bozukluklar için sınıflandırmaya boyutsal yaklaşım getiren, bu bozuklukların birbirinden ayırt edilmesinin yanı sıra bireysel farklılıklarının görülmesini sağlayan sekiz boyuttan oluşan bir değerlendirme içermektedir. Bu değerlendirme ile her boyut 0(mevcut değil)-4(mevcut ve şiddetli) arasında puanlanarak belirti ve bulguların sayısı, süresi ve şiddetinin değerlendirilmesi mümkün kılınmıştır. Bu boyutlar; sanrılar, varsanılar, tutarsız konuşma, tutarsız davranış, negatif belirtiler, biliş, depresyon ve mani'den oluşmaktadır (22).

### **Tablo 1. DSM-V Şizofreni Tanı Ölçütleri**

A. Aşağıdaki belirtilerden en az ikisi, her biri bir aylık (başarıyla tedavi edilmişse daha kısa süre) bir sürenin önemli bir kesiminde bulunmalıdır. Bunlardan en az birisi (1), (2), (3) olmalıdır:

1. Sanrılar.
2. Varsanılar.
3. Dezorganize konuşma (örneğin anlaşılmaz konuşma veya sık sık konudan sapma).
4. İleri derecede dağınık davranış veya katatoni.
5. Negatif belirtiler (duygu dışavurumunun ve istencin azalması)

B. Mesleki, kişiler arası ilişkiler ya da özbakım gibi önemli işlevsellik alanlarından en az birinde işlevsellik hastalık öncesi döneme göre belirgin olarak bozulmalıdır.

C. Hastalık belirtileri en az 6 ay sürmeli ve bu 6 ayın en az 1 ayında belirtiler A tanı kriterlerine de uymalıdır.
D. Şizoaffektif bozukluk ya da psikotik bulgulu depresyon ya da bipolar duygudurum bozukluğu dışlanmalıdır (akut dönem belirtileriyle eş zamanlı olarak majör depresyon ya da mani dönemleri ortaya çıkmamıştır ya da akut dönem belirtilerinin olduğu sırada duygudurum dönemleri ortaya çıkmışsa bile bunlar hastalığın akut ve rezidü dönemlerinin toplam süresinin az bir kesiminde bulunmuştur).
E. Bu bozukluk bir maddenin doğrudan fizyolojik etkilerine (örneğin kötüye kullanılabilen bir ilaca, tedavide kullanılan bir ilaca) ya da genel tıbbi duruma bağlı olarak ortaya çıkmamalıdır.
F. Otistik bozukluk veya başka bir yaygın gelişimsel bozukluk öyküsü varsa; en az bir ay süreyle (başarıyla tedavi edilmişse daha kısa) belirgin sanrı ve varsanılar bulunmalı.

ICD-11'e göre şizofreni tanısı koyabilmek için bir aylık hastalık süresi yeterli olup, işlevsellikte bozulma ölçütü aranmamaktadır (22). Şizofreni tanısı için sıralanan yedi belirtiden ikisinin en az 1 ay süre ile bulunması ve bu belirtilerden en az birinin çekirdek semptom olarak tanımlanan persistan sanrı, persistan varsanı, düşünce bozukluğu ve edilgenlik yaşantılarından biri olması gerekmektedir (23). DSM-V'te olduğu gibi ICD-11'de de Schneiderien belirtilerin varlığının tanı aşamasındaki önemi ve tanı veya tedavi açısından önemli farklılık yaratmadıkları için şizofreni alt tipleri kaldırılmıştır. Belirtilerin varlığı-yokluğu, tedaviye yanıt, hastalık sırasında seyri ile ilgili bilgileri değerlendirmek amacıyla 6 belirti kümesi (pozitif belirtiler, negatif belirtiler, depresif belirtiler, manik belirtiler, psikomotor belirtiler ve bilişsel belirtiler) tanımlanmıştır. Bu belirtiler 0(mevcut değil)-3(şiddetli) arasında puanlanmakta olup, bununla hastalığın yaşam boyu seyri ve bireye özgü olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır (22).

<b>Tablo 2. ICD-11 Şizofreni Tanı Ölçütleri</b>
Aşağıda sıralanan belirtilerden en az ikisi, en az bir ay süreyle mevcut olmalıdır. Bunlardan en az biri a-d belirtilerinden biri olmalıdır. Bu belirtiler herhangi bir tıbbi durum veya herhangi bir madde veya ilaç ile ilişkili olmamalıdır.
a. Persistan sanrılar
b. Persistan varsanılar
c. Düşünce bozukluğu (örn.: yapısal düşünce bozukluğu, düzensiz çağrışımlar, neolojizm)
d. Edilgenlik yaşantıları
e. Negatif semptomlar (anhedoni, avolüsyon, duygulanımda küntlük, aloji)
f. Dezorganize davranış
g. Psikomotor bulgular

#### **2.1.4. Epidemiyoloji**

Uzun yıllardır yapılan çalışmalarda şizofreninin tüm toplumlarda yaşam boyu yaygınlığı %1 olarak bilinse de son yıllarda yapılan çalışmalarda şizofreni yaygınlığının toplumsal özelliklere göre farklı olduğu gösterilmiştir (1). Birçok ülkede yapılan yaygınlık araştırmalarının sonuçlarını derleyen bir çalışmada şizofreni için nokta yaygınlık ortancası 4,6/1000 kişi, yaşam boyu hastalanma riski ise %0,7 olarak bildirilmiştir (24). 1990-2013 yılları arasında yapılan yaygınlık çalışmalarını gözden geçiren bir başka çalışmada ise şizofreni için yaşam boyu yaygınlık ortalaması 4,8/1000 kişi olarak bildirilmiştir (25). Türkiyede yapılan çalışmalarda ise şizofreninin yaşam boyu yaygınlığı 8,9/1000 olarak bulunmuştur (26).

Şizofreni'nin ortalama başlangıç yaşı 15-25 yaş arasında olup (27), erkeklerde kadınlara göre daha erken yaşta başladığı bilinmektedir (28). Uzun yıllardır yapılan

çalışmalarda şizofreni yaygınlığı için kadın/erkek cinsiyeti açısından bir fark olmadığı kabul edilse de, son dönemde yapılan çalışmalarda şizofreni yaygınlığının erkeklerde daha yüksek olduğu, hatta erkek/kadın oranının 1,4/1 olduğu bildirilmiştir (29). Türkiye ise bu oran (erkek/kadın) 1,5/1 olarak bildirilmiştir (30).

Erkek hastalarda psikotik alevlenmelerin, hastane yatışlarının, adli süreçlerin kadın hastalara göre daha fazla olduğu (29), ek olarak erkek hastalarda kadın hastalara oranla sosyal işlevselliğin daha kötü olduğu, negatif belirtilerin ve bilişsel yıkımın daha belirgin olduğu bildirilmiştir (31).

Yapılan çalışmalarda şizofreni hastalarının eğitim süresinin genel topluma göre daha düşük olduğu (32), başlangıç yaşının genç-erişkinliğe denk gelmesi nedeniyle işsizlik, istihdam edilememe oranlarının oldukça yüksek olduğu (33,34), hatta refah seviyeleri yüksek, destekleyici istihdam politikalarının uygulandığı ülkelerde dahi işsizlik oranlarının yüksek olduğu (35), topluma oranla bekar veya boşanmış olma ihtimalinin yüksek olduğu (32) bildirilmiştir.

### **2.1.5. Etiyoloji**

şizofreni hastalığının etiyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Hastalık seyrinin hastadan hastaya farklılık göstermesi zamanla şizofreninin bir sendrom olarak değerlendirilmesine neden olmuş ve bununla beraber etiyolojisinde birden fazla etkenin rolü olduğu gösterilmiştir.

#### **2.1.5.1. Kalıtım**

Birçok şizofreni formunda genetik etkenlerin katkısı olmakla birlikte araştırmalar şizofreni etiyolojisinde çok genli-çok etkenli kalıtımsal modeli desteklemektedir (16). şizofreni için en önemli risk faktörü ailede, özellikle birinci derece akrabalarda psikotik bozukluk bulunmasıdır (36–38). Anne veya babadan biri hasta ise çocuklarda hastalık riski %12,5-13,8 arasında; hem anne hem baba hasta ise çocuklarda şizofreni riski %35-46 arasında; anne, baba sağlıklı fakat çocuklardan biri hasta ise kardeşlerde hastalık riski %6,7-8,2 arasında bildirilmiştir (39). Öte yandan bir kişinin birinci derece akrabalarında psikotik bozukluk varlığı dışında herhangi bir ruhsal hastalık varlığı o kişide şizofreni riskini 2-3 kat artırmaktadır (36). Ancak

ruhsal hastalıklar arasında en önemli risk artışının nedeni ailede birinci derece yakınlarında bipolar bozukluk varlığıdır (40). Bu veriler şizofrenide ailesel yükün olduğunu belirlese de bu yatkınlığın ortak genlerden mi yoksa ortak çevreden mi oluştuğunu anlamak için ikiz ve evlat edinme çalışmaları yapılmıştır. Yapılan ikiz çalışmalarında tek yumurta ikizlerinde çift yumurta ikizlerinden daha yüksek eşhastalanma (concordance) oranları bildirilmiştir. (17). Anne babasında şizofreni hastalığı olan ve sağlıklı aile tarafından evlat edinilen kişilerde kontrollere göre şizofreni geliştirme riski daha yüksek bulunmuştur(41,42).

Yapılan bağlantı ve ilişkilendirme çalışmalarında 1q, 5q, 6p, 6q, 8p, 10p, 13q, 15q ve 22q kromozom bölgeleri ve DISC1, GRM3, COMT, NRG1, RGS4,  $\alpha$ -1 nikotinik reseptör, DTNBP1, EPN4 genleri şizofreniye yatkınlık açısından aday gösterilmiştir (43–45).

Uzun yıllardır yapılan çalışmalarda ileri baba yaşı ile şizofreni gelişim riski arasında bağlantı olduğu bilinmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda babanın yaşının 30 ve üzerinde olması özellikle erkek çocukta şizofreni gelişim riskini 1,5 kat artırdığı (46), bu bağlantının spermde de nova mutasyonların ortaya çıkmasına sekonder gelişebileceği (47) bildirilmiştir.

### **2.1.5.2. Beyinde Yapısal ve İşlevsel Bozukluklar**

Şizofreni hastalarında yapılan yapısal beyin görüntüleme çalışmalarında ventriküllerde genişleme, iki taraflı gri maddede azalma, bölgesel hacim azalması, beyaz madde bütünlüğünde bozulma, beynin normal asimetrisinin kaybolması, kaudat büyümesi gibi yapısal anomaliler bildirilmiştir. Bu bulgular hastalarla kontroller arasında az fark olması nedeniyle klinik uygulamada tanı açısından kullanılamamaktadır. Bu belirtilerden bazıları (ventriküllerde genişleme, beyin ve hipokampus hacminde azalma) ilk psikoz atağından itibaren tespit edilebilirken diğer belirtiler hastalığın ilerleyen dönemlerinde ortaya çıkmaktadır. Yapısal anomalilerin kötü prognozlu şizofreni hastalarında daha belirgin olduğu bildirilmiştir (48).

İşlevsel beyin görüntüleme çalışmalarında şizofreni hastalarında 2 temel bulgu saptanmıştır: frontal (özellikle dorsolateral prefrontal korteks) etkinlikte azalma ve orta hat yapılarında istirahat ve görev sırasında uygunsuz etkinlik artışı. Bu

çalışmaların çoğunun ortak bulgusu şizofreni hastalarının nöral devre bağlantılarının zayıfladığı yönünde bildirilmiştir (49).

Yapılan post-mortem çalışmalarda kortikal ve hipokampal nöronlarda küçülme, dorsal talamusta nöron sayısında azalma, hipokampüste sinaptik ve dentritik belirteçlerde azalma, entorinal kortekste displazi bildirilmiştir (50).

### 2.1.5.3. Çevresel faktörler

Ebeveynlerin sosyoekonomik düzeyi (SED) ile çocuklarında şizofreni gelişim riski arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalarda çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Ebeveynlerin düşük SED ile şizofreni arasında ilişki olmadığını gösteren çalışmalar olsa da (51), yakın zamanlı çalışmalarda düşük SED'nin çocuklarda şizofreni riskini arttırdığı bildirilmiştir(37,52).

Gebelikte annenin beslenme düzeyinde yetersizlikler ve vitamin eksikliklerinin beyin gelişimini etkileyerek şizofreniye yol açabileceği (53), gebelik sırasında annenin geçirdiği enfeksiyonların ve gelişen antiinflamatuvar yanıtın fetüste nöral hücre göçünü etkileyerek şizofreni gelişim riskini artırdığı (54) bildirilmiştir. Gebelikte annenin maruz kaldığı stresli olayların (55) çocukta şizofreni riskini artırdığı, anne karnında maruz kalınan nikotin'in çocukta şizofreni riskini 3 kat artırdığı (56), doğum sırasında meydana gelen komplikasyonların, zorlu gebeliklerin (kanama, diyabet, preeklampsi), düşük doğum ağırlığı, küçük baş çevresi gibi fetal gelişim sorunlarının şizofreni riskini artırdığı (57) bildirilmiştir.

Erken çocukluk döneminde ebeveyn kaybı, ebeveyn ayrılığı gibi olumsuz olayların şizofreni riski ile ilişkili olduğu (58,59), fiziksel, psikolojik ihmal/istismar ve cinsel istismarın şizofreni ve psikoz riskini 3-8 kat artırdığı (59), okulda maruz kalınan zorbalık/dışlanmanın şizofreni ile ilişkisi doğrudan gösterilmemiş olsa da eşikaltı psikoz riskini 2-3 kat artırdığı (59) bildirilmiştir.

Ergenlikte esrar kullanımının şizofreni riskini 2 kat artırdığı (60), haftada en az 3-4 kez kullananlarda bu riskin 4 kat arttığı (61), metamfetamin – ekstazi (62), uyarıcılar (63), sigara (64), halusinojen ve sedatif kullanımının (63) ise 2 kata yakın artırdığı bildirilmektedir. Kentsel çevrenin şizofreni riskini kırsal yerleşim bölgelerine oranla 3 kat artırdığı (65,66), birinci kuşak göçmenlerde şizofreni

riskinin 2-3 kat, ikinci ve üçüncü kuşak göçmenlerde ise 7-8 kat arttığı (67,68) bildirilmiştir.

#### **2.1.5.4. Biyokimyasal faktörler**

Şizofrenide yapılan biyokimyasal araştırmalar daha çok dopamin, serotonin, glutamat, norepinefrin ve GABA nörotransmitterleri üzerinde yoğunlaşmıştır.

Amfetamin türevi dopaminerjik aktiviteyi artıran maddelerin şizofreni benzeri belirtilere yol açması, dopamin reseptör antagonisti olan antipsikotik ilaçların şizofreni belirtilerinde gerilemeye yol açması şizofreni oluşumunda dopamin'in rolünü desteklemektedir. Beyinde beş dopamin yolağı bulunmaktadır: mezolimbik, mezokortikal, nigrostriatal, tuberoinfundibular ve talamusu uyaran dopamin yolağı. Şizofreni belirtilerinin etiolojisinde mezolimbik ve mezokortikal yolların önemi vurgulanmaktadır. Mezolimbik dopamin yolağında gelişen hiperaktivasyonun pozitif belirtilere, mezokortikal yolda gelişen hipoaktivasyonun ise negatif ve bilişsel belirtilere neden olduğu düşünülmektedir (69).

Şizofrenide serotonin hipotezi 1950'li yıllarda halüsinojen bir madde olan liserjik asid dietil esterinin (LSD) serotonin aracılığıyla etki göstermesine dayanır (70). 1970'li yıllara kadar yapılan araştırmalarda ruhsal yakınmalar ile serotonerjik aktivite arasındaki ilişkilerde çelişkili sonuçlar elde edilmiş, bu sebeple dopamin hipotezine daha çok önem verilmiştir (71). Şizofrenide serotonerjik ve dopaminerjik sistemler birbiri ile bağlantılı çalışmaktadır. Serotonin'in çeşitli beyin bölgelerinde dopamin nöronları üzerinde düzenleyici etkisi negatif belirtilerin ve EPS'nin azalmasına yol açmaktadır (72,73).

Glutamat merkezi sinir sisteminin (MSS) ana uyarıcı nörotransmitteridir. Şizofrenide NMDA reseptör hipofonksiyonu varsayımı sağlıklı kişilere fensiklidin, ketamin gibi NMDA reseptör antagonistleri verildiğinde şizofreni benzeri belirtiler belirtilere neden olduğunun gözlemlenmesi sonrası ortaya atılmıştır. Bu varsayıma göre fensiklidin ve ketamin amfetaminden farklı olarak sadece pozitif belirtileri değil, negatif, bilişsel ve afektif belirtileri de oluşturabilmektedir (69).

GABA MSS'nin inhibitör nörotransmitteridir. Şizofreni hastalarında hipokampusta GABA gerilim bölgelerinde azalma, kortikal GABA'erjik ara

nöronlarda azalma saptanması ile şizofreni patofizyolojisine dahil edilmiştir. GABA'nın dopamin aktivitesi üzerinde düzenleyici etkisi olduğu, şizofrenide GABA'erjik nöron kaybının bu bağlamda dopaminerjik nöronlarda hiperaktiviteye yol açtığı ve şizofreni belirtilerine neden olduğu bilinmektedir (17).

### **2.1.6. Klinik Belirtiler ve Bulgular**

Şizofreni birçok psikotik, negatif, dezorganizasyon, bilişsel, duygudurum, bedensel ve fizyolojik belirtilerin çeşitli varyasyonlarda bir arada bulunduğu bir hastalıktır. Şizofrenide psikotik belirtiler doğası gereği gürültülü bir tablo olması nedeniyle hem sağlık çalışanları hem de hasta yakınları tarafından her zaman daha kolay tanınmaktadır. Psikotik belirtilerin sadece şizofreniye özgü bir klinik belirti olmadığı, şizofreni dışındaki psikotik bozukluklarda ve genel toplumda sağlıklı bireylerde de görüldüğü bilinmektedir. DSÖ tarafından yapılan geniş kapsamlı bir çalışmada herhangi bir psikotik yaşantı için yaşam boyu yaygınlık %5,8 olarak saptanmış, psikotik yaşantı deneyimleyenlerin %32,2'sinin ise bu yaşantıyı tekrar deneyimlemediği bildirilmiştir(74).

Psikotik belirtiler sanrılar ve varsanılar olmak üzere iki grupta incelenmektedir. Varsanılar herhangi bir duyu organı ile ilişkili bir uyarana olmaksızın yaşanan algılama kusurudur. İşitme, görsel, dokunma, koku ve tat varsanıları mevcuttur. Şizofrenide en sık görülen varsanı işitsel, ikinci sıklıkta görülen varsanı ise görsel varsanılardır(75). Sanrılar dış gerçeklikle ilgili yanlış çıkarımlar olup, belli bir dönem ve toplum içindeki gerçeğe uymayan, aksi yöndeki tüm kanıtlara rağmen değiştirilemeyen düşünce bozukluğudur. Şizofrenide en sık görülen sanrı kötülük görme sanrıları olup, erotomanik, büyüklük, küçüklük, nihilistik, somatik ve alınma sanrıları da sık görülmektedir(16).

Negatif belirtiler duygu dışavurumunda azalma (duygulanımda düzleşme ve konuşmada azalma) ve istencin azalması (avolusyon, asosyalite ve anhedoni) olmak üzere iki grupta kümelmiş toplam beş belirtiden oluşmaktadır(76). Şizofrenide negatif belirtiler pozitif belirtilere, ilaç yan etkilerine, eşlik eden depresyona veya uyarana eksikliğine bağlı olarak ikincil olarak ortaya çıkabildiği gibi hastalığın başlangıcından itibaren temelde de var olabildiği bilinmekte ve bu durum birincil eksiklik sendromu olarak adlandırılmaktadır(77). Negatif belirtilerin mesleki

işlevsellikte bozulma, ev işlerine uyum sağlayamama, boş zaman aktivitelerine katılımda azalma, dolayısı ile yaşam kalitesinde düşmeye neden olduğu ve sosyal işlevsellikte bozulmanın en önemli öngörücüsü olduğu bilinmektedir(78).

Şizofrenide psikotik ve negatif belirtilerden sonra en çok bildirilen belirtiler dezorganizasyon (dağınıklık) belirtileridir(79). Yapısal düşünce bozuklukları (çağrışımlarda dağılma, teğetsel konuşma, düşünce içeriğinde fakirleşme, baskılı konuşma, düşüncede blok, sapma, neolojizm-yeni sözcük türetme, ekolali-sözcük veya ses tekrarlama, yoğunlaştırma-birkaç sözcük parçası veya kavram bir araya getirilerek yeni sözcük/kavram oluşturma, verbijerasyon-aynı sözcük veya tümcenin sürekli tekrarlanması, regresif düşünce, enkoherans-sözcük salatası, mutizm-hiç konuşmama), dezorganize davranışlar (manyerizm-yüz, gözde garip yineleyici nitelikte hareketler, stereotipi-kalıplaşmış nitelikte amaçsız, yineleyici el, kol, beden hareketleri, ekopraksi-başkasının hareketlerini tekrarlama, katatoni), uygunsuz duygulanım (eşlik eden düşünce ile uygun olmayan duygu dışavurumu), dikkat bozukluğu bu belirti grubunda değerlendirilmektedir(75).

Şizofrenide bilişsel işlevlerde işleme hızı, odaklanma, akıl yürütme, sorun çözme, öğrenme, soyutlama, işlem belleği alanlarında bozukluk görülmektedir(75). Bilişsel belirtilerde düzelmeye negatif belirtilerdeki azalma ile ilişkili olduğu gösterilmiştir(80).

İçgörü eksikliği şizofrenide en sık görülen belirtilerden biridir. İçgörü yalnızca hastalık farkındalığını değil, yaşanan psikotik yaşantıların hastalıkla ilişkili olduğunu farketmeyi, tedavi uyumu ve hastalığın getirdiği sonuçlar ile ilişkili farkındalığı içermektedir (75). Son yıllarda yapılan araştırmalarda tedavi etkinliği, anhedoni ve asosyallikle ilgili içgörü eksikliğinin sosyal işlevsellik üzerinde olumsuz etkileri olduğu gösterilmiştir(81).

### **2.1.7. Klinik Seyir ve Sonlanış**

Şizofreni ataklar halinde seyreden kronik bir hastalıktır. Hastalığın gidişi hem hastadan hastaya, hem de aynı hastanın hastalık süreci içerisinde değişkenlik göstermektedir. Hastalığın ilk beş yılında izlenen hastalık örüntüsü hastanın gidişini göstermektedir. Hastalık belirtilerinin ayrı olarak incelendiği araştırmalarda kısa dönemde hem pozitif, hem de negatif belirtilerde azalma görüldüğü, ancak uzun

dönemde pozitif belirtilerin dalgalı seyir gösterirken negatif belirtilerin kalıcı olarak devam ettiği gösterilmiştir (82). Negatif belirtilerin sosyal işlevsellik için yordayıcı olduğu bilinmektedir(83). Hastalığın geç ve sinsi başlaması, presipite edici etkenin bulunmaması, kötü premorbid sosyal, mesleki işlevsellik, içe kapanık olma, bekar, boşanmış olma, ailede şizofreni öyküsü bulunması, yetersiz sosyal destek, negatif belirtiler ve çok sayıda atak olması şizofreni için kötü prognozu gösteren belirtiler olarak bilinmektedir.

### 2.1.8. Tedavi

Şizofreni tedavisinin ana ögesi antispikotik (AP) ilaçlardır. AP'ler şizofreninin akut döneminde pozitif belirtilerin ve buna bağlı ajitasyon ve saldırgan davranışların tedavisinde kullanılmakla birlikte, sürdürüm tedavisinde, atakların yinelenmesinin azaltılmasında da etkilidir. Ancak negatif belirtiler ve bilişsel belirtiler üzerinde etkileri yetersizdir. Bu sebeple şizofreni tedavisinde AP ilaçların yanısıra psikososyal müdahaleler, toplumsal tedaviler de gerekmektedir.

AP ilaçlar yaygın olarak birinci kuşak (BKAP) ve ikinci kuşak (İKAP) antipsikotikler olarak sınıflandırılmaktalar. BKAP'ler mezolimbik yolaktaki D2 reseptör antagonizmasına neden olarak şizofrenide pozitif belirtilerin azalmasını sağlamaktadır. Mezolimbik D2 antagonizması aynı zamanda ödül düzeneklerinde de blokaja neden olarak hastalarda apati, anhedoni, ilgi ve motivasyon kaybına yol açmaktadır. Mezokortikal yolaktaki D2 antagonizması negatif ve bilişsel belirtilere, nigrostriatal yolaktaki D2 antagonizması EPS bulgularına, bu yolaktaki blokajın süregelenleşmesi tardif diskinezi'ye, tuberoinfundibular yolaktaki D2 antagonizması ise hiperprolaktinemiye yol açmaktadır (84).

İKAP'lerin BKAP'lerden en önemli farkı D2 reseptör blokajının yanısıra serotonin 2A (5HT2A) blokajı da yapmasıdır. İKAP'lerin farmakolojik özelliklerine yönelik 2 varsayım ön plana çıkmaktadır(85) : 1) hem dopamin, hem serotonin reseptör blokajı ve yüksek 5HT2A/D2 reseptör antagonizmasına sahip olması 2) seçici mezolimbik D2 reseptör blokajı. Bu özelliği sayesinde İKAP'ler daha az EPS yan etkisine neden olarak negatif belirtiler ve bilişsel belirtilerde bozulma konusunda BKAP'lerden daha avantajlılardır (86). Pozitif belirtiler üzerindeki etkinlikleri ve tedavi uyumu açısından İKAP'lerin BKAP'lere bir üstünlüğü bulunmamıştır(86-88).

Klozapin ilk kez 1971 yılında Avrupa’da kullanılmaya başlanılmış, 1975 yılından itibaren agranülositoz yapması nedeniyle kullanımını yasaklanmıştır. Ancak yapılan çalışmalarda diğer antipsikotiklerden daha etkili olduğu gösterildikten sonra 1989 yılında FDA tarafından tedaviye dirençli şizofreni hastalarında kullanımına yeniden onay verildi. Klozapin şizofrenide bilişsel bozuklukların tedavisinde etkili olduğu bildirilen ilk antipsikotiktir(89). Klozapin kullanımının negatif belirtiler üzerindeki etkisinin ikincil negatif belirtilerdeki azalmayla (pozitif belirtilerde düzelme, EPS ve depresyonda azalma) ilişkili olabileceği bildirilmiştir(90–92). Aynı zamanda klozapinin negatif belirtiler üzerindeki etkisinin bir kısmının doğrudan altta yatan fizyopatolojiye yönelik olabileceğini bildiren çalışmalar da mevcut(93). Klozapinin bilişsel belirtilere etkisinin olmadığını gösteren çalışmalar olsa da(94), genel olarak bilişsel belirtilerde orta düzeyde bir iyileşme olduğu bildirilmiştir (95). Klozapinin metaboliti olan N-dezmetilklozapinin güçlü allosterik M1 reseptör agonisti olması(96), hipokampal NMDA reseptörlerinde M1 reseptör aktivasyonu ile glutamaterjik güçlenme yapması(97), aynı zamanda D2-D3 reseptör kısmi agonizma göstermesi(98) klozapinin tedavideki üstünlüğünü açıklayan mekanizmalardandır. Aynı zamanda klozapinin kendisinin  $\alpha 1$ ,  $\alpha 2$  adrenerjik reseptör antagonizması yapması (99), D4 reseptörü antagonizması yapması (100), serum norepinefrin düzeyinde ve periferik noradrenerjik etkinlikte artış yapması (101), NMDA reseptör kompleksiyle etkileşim üzerinden VTA’daki dopaminerjik nöronlarda inhibisyon yapması(102) onu diğer antipsikotiklerden ayıran ve özgül kılan etki mekanizmalarıdır. Klozapin ile D1/D2 reseptör işgali oranının diğer AAP’lere göre yüksekliği de son zamanlarda araştırılan ve klozapinin güçlü etkisinde ilgili olabileceği düşünülen bir diğer mekanizmadır(103).

## **2.2. Şizofrenide Sosyal İşlevsellik**

Şizofrenide sosyal işlevselliğin değerlendirilmesi 1980 yılında DSM-III sınıflandırmasına dahil edilmesi ile kabul edildi. Sosyal işlevsellikte bozulma DSM-V sınıflandırma sisteminde şizofreni tanısı koyabilmek için gerekli bir kriter olup, iş, kişilerarası ilişkiler ve kendine yetebilme alanlarındaki bozulma olarak tanımlanmaktadır(104). Şizofrenide sosyal işlevselliğin negatif belirtiler, pozitif belirtiler, duygudurum, sosyal davranışlar ve çevresel koşullar ile ilişkili olduğu gösterilmiştir(105). Yapılan çalışmalarda özellikle negatif bulguların sosyal

işlevselliği olumsuz yönde etkilediği bildirilmiştir(106–109). Şizofreni tedavisinde daha çok pozitif belirtilerin gerilemesi hedeflenmiş olsa da son yıllarda özellikle sosyal işlevlerde de düzelmelerin tam remisyona için önemli olduğu düşünülmektedir(110,111).



### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Araştırmanın Türü

Araştırmamız gözlemsel ve kesitsel araştırmadır.

#### 3.2. Araştırmanın Yapıldığı Yer ve Zaman

Araştırma 23.05.2025-23.06.2026 tarihleri arasında İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Psikiyatri Kliniğinde yapılmıştır.

#### 3.3. Araştırmanın Evreni ve Örneklemi

Araştırmaya İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Psikiyatri Polikliniği ve Toplum Ruh Sağlığı Merkezinde tedavi gören, DSM-V tanı kriterlerine göre şizofreni tanısını karşılayan ve çalışmaya katılmaya gönüllü olan 47 hasta dahil edilmiştir.

#### 3.4. Çalışma Materyali

Çalışmaya alınan katılımcılara çalışmayla ilgili bilgilendirilmiş ve aydınlatılmış onam formu verilmiş, okuyup anladıklarından emin olunduktan sonra imzalamaları konusunda gönüllülük esası olduğu sözel olarak bilgilendirilmiş, ardından imzalayan hastalar çalışmaya alınmıştır. Çalışmaya katılmayı kabul eden hastalar klinisyen tarafından psikiyatrik değerlendirmeye alınarak, psikiyatrik tanıları değerlendirilmek üzere DSM-5 Bozuklukları için Yapılandırılmış Klinik Görüşme-Klinisyen Versiyonu (SCID-5/CV) uygulanmış, ayrıca hastalara görüşme sırasında klinisyen tarafından Kısa İşlevsellik Değerlendirme Ölçeği (KIDÖ) uygulanmıştır.

Çalışmaya alınan hastalara ayrıca tarafımızca hazırlanmış sosyodemografik veri formu ve hastalık seyrinin özelliklerinin anlaşılmasını sağlayan olgu rapor formu uygulanmıştır.

#### 3.5. Araştırmanın Değişkenleri

##### Araştırmaya dahil edilme kriterleri:

- DSM-V sınıflamasına göre şizofreni tanı ölçütlerini karşılıyor olmak
- 18-65 yaş aralığında bulunmak
- Bilgilendirilmiş gönüllü onam formunu imzalamış olmak
- En az son 1 yıldır klozapin kullanıyor veya kullanmıyor olmak

### **Araştırmanın dışlama kriterleri:**

- 18 yaşından küçük veya 65 yaşından büyük olmak
- Zeka geriliği, bunama vb gibi bilişsel işlevleri etkileyen bir bozukluğa sahip olmak
- Madde kullanım öyküsü olması
- Psikotik alevlenme halinde olması
- Onam verme yetisine sahip olmaması

### **3.6. Veri Toplama Araçları**

#### **3.6.1. Sosyodemografik Veri ve Olgu Rapor Formu**

Çalışmanın araştırmacıları tarafından hazırlanan sosyodemografik veri ve olgu rapor formu çalışmada kullanılmıştır. Tüm katılımcıların sosyodemografik verileri (yaş, cinsiyet, eğitim yılı) ve sigara kullanıp kullanmadığı, toplam hastalık süresi, ilk hastane yatış yaşı, toplam hastane yatış sayısı, son bir yılda tedavisinde klozapin bulunup bulunmadığı, tedavide antidepresan (AD) ve duygudurum düzenleyicisi (DDD) bulunup bulunmadığı hasta ve yakınlarına sorularak veya hatırlanmadığı durumlarda hasta elektronik özgeçmiş kayıtlarına ulaşılarak elde edilen bilgiler kaydedilmiştir.

#### **3.6.2. DSM-V Bozuklukları için Yapılandırılmış Klinik Görüşme-**

##### **Klinisyen Versiyonu (SCID-5/CV)**

SCID-5/CV tanısal değerlendirme standardizasyonunu sağlanması ve DSM tanı kriterlerinin taranmasını kolaylaştırılması, tanısal güvenilirliğinin ve geçerliliğinin artırılması, tanı atlanmasının önüne geçilmesi, çalışmalarda ortak dil oluşturulması amacıyla First ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir(112,113). Bu sınıflamanın Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Elbir ve arkadaşları tarafından yapılmıştır(114).

#### **3.6.3. Kısa İşlevsellik Değerlendirme Ölçeği (KİDÖ)**

KİDÖ 2007 yılında Rosa ve arkadaşları tarafından tüm ruhsal bozukluklarda işlevselliğin değerlendirilmesi amacıyla geliştirilmiştir. Özerklik, mesleki işlevsellik, bilişsel işlevsellik, mali konular, kişilerarası ilişkiler ve boş zaman etkinlikleri olmak

üzere 6 başlıkta birleştirilmiş toplam 24 maddeden oluşmaktadır(115–118). Her bir madde 0 (zorluk yok) – 3 (şiddetli ölçüde zorlanma) arasında puanlandırılır ve yüksek puan kötü işlevselliği gösterir. Bu ölçeğin Türkçe geçerlilik ve güvenirlik çalışması 2012 yılında Aydemir ve arkadaşları tarafından yapılmıştır(119).

### **3.7. İstatistiksel Analiz**

Tanımlayıcı istatistikler kategorik değişkenler için frekans (n) ve yüzde (%), sürekli değişkenler için ortalama±standart sapma (Ort±SS) veya medyan (min-maks) değerleri ile sunuldu. Çalışmadaki istatistiksel analizler SPSS 22.0 sürümü paket programı ile yapıldı. Değişkenler için normallik varsayımı Skewness-Kurtosis değeri esas alınarak belirlendi. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkilerin analizinde Ki-kare testi ve Fisher's Exact testi kullanıldı. 2'li Gruplar arasında sayısal değişkenlerin karşılaştırılmasında, normal dağılıma uygun değişkenler için Bağımsız örneklem T testi, normal dağılım göstermeyen değişkenler için MannWhitney U testi kullanıldı. Sayısal değişkenler arasındaki ilişkinin değerlendirilmesinde, normal dağılıma uygun değişkenlerde Pearson korelasyon analizi, normal dağılıma uymayan değişkenlerde Spearmann korelasyon analizi kullanıldı.

Tüm analizlerde istatistiksel anlamlılık düzeyi (p) 0.05 den küçük olarak kabul edildi.

### **3.8. Etik İzinler**

Bu araştırmanın hayata geçirilmesi için İzmir Katip Çelebi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıpta Uzmanlık Eğitimi Kurulu Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 22.05.2025 tarih ve 56 karar numarası ile etik kurul onayı alınmıştır.

#### 4. BULGULAR

Çalışmaya İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Psikiyatri Kliniğinde şizofreni tanısı ile takip edilen 47 hasta alınmıştır. Bu hastalar son bir yıldır klozapin tedavisi alan (n=19) ve son bir yıldır klozapin tedavisi almayan (n=28) olmak üzere iki grupta incelenmiştir.

Klozapin kullanan 19 hastanın 11'i kadın, 8'i erkek; klozapin kullanmayan 28 hastanın 12'si kadın, 16'sı erkekti. Her iki grup ki-kare testi ile karşılaştırıldığında klozapin kullanan hastalar ile kullanmayan hastalar arasında cinsiyetleri açısından anlamlı fark bulunmamıştır (p=0,312).

Klozapin kullanan hastaların yaş ortalaması  $41.74 \pm 8.31$ , klozapin kullanmayan hastaların yaş ortalaması  $45.89 \pm 10.67$  şeklinde saptanmıştır. Skewness-Kurtosis değerine göre normal dağılım gösteren yaş açısından iki grup bağımsız örneklem T testi yapılarak karşılaştırıldı, gruplar arasında yaş ortalamaları açısından anlamlı farklılık bulunmamıştır (p=0,161).

Klozapin kullanan hastaların eğitim süreleri  $9.32 \pm 4.97$ , klozapin kullanmayan hastaların eğitim süreleri ise  $9.79 \pm 3.98$  olarak saptanmıştır. Skewness-Kurtosis değerine göre normal dağılım gösteren eğitim süreleri açısından iki grup bağımsız örneklem T testi ile karşılaştırıldı, gruplar arasında eğitim süreleri açısından anlamlı farklılık bulunmamıştır (p = 0,722). Elde edilen bulgular Tablo 3'te verildi.

Klozapin kullanan hastaların hastalık süresi ortalaması  $19.16 \pm 7.16$ , ilk yatış yaşı ortalaması ise  $25.21 \pm 7.29$  saptanmıştır. Klozapin kullanmayan hastaların hastalık süresi ortalaması  $20.44 \pm 8.53$ , ilk yatış yaşı ortalaması ise  $26.28 \pm 8.23$  saptanmıştır. Çalışmaya alınan hastaların hastalık süreleri ve ilk yatış yaşı Skewness-Kurtosis değerine göre normal dağılım gösteriyor. Her iki grup bağımsız örneklem T testi ile karşılaştırıldığında gruplar arasında hastalık süresi (p=0,568) ve ilk yatış yaşı (p=0,678) açısından anlamlı farklılık bulunmamıştır.

**Tablo 3. Sosyodemografik veriler**

	<b>Klozapin + (n=19)</b>	<b>Klozapin – (n=28)</b>	<b>P değeri</b>
<b>Yaş (Ort. ±SS)</b>	41.74±8.31	45.89±10.67	0,161
<b>Cinsiyet (n)</b>			
<b>Kadın</b>	11	12	0,312
<b>Erkek</b>	8	16	
<b>Eğitim Süresi (Ort. ±SS)</b>	9.32±4.97	9.79±3.98	0,722

Bulgular ort±SS ve n ile verildi. Ort:ortalama, SS:Standart sapma, n:sayı. Normal dağılım kontrolü için Skewness-Kurtosis değeri esas alındı. Sayısal değişkenlerde Bağımsız örneklem T testi ve kategorik değişkenlerde Ki-kare testi kullanıldı. p<0,05 anlamlı kabul edildi.

Klozapin kullanan hastaların toplam yatış sayısı ortalaması 2.32±1.33, klozapin kullanmayan hastaların toplam yatış sayısı ortalaması ise 2.18±2.52 şeklindedir. Yatış sayısı değeri Skewness-Kurtosis değerine göre normal dağılım göstermediği için gruplar kendi aralarında Mann-Whitney U testi ile karşılaştırılmış, her iki grup arasında toplam yatış sayısı açısından anlamlı farklılık bulunmamıştır (p=0,5).

Klozapin kullanan 19 hastadan 7'si sigara kullanırken, 12'si sigara kullanmıyordu. Klozapin kullanmayan 28 hastadan 15'i sigara kullanırken 13'ü sigara kullanmıyordu. Gruplar ki kare testi ile karşılaştırıldığında sigara kullanımı açısından anlamlı farklılık bulunmamıştır (p=0,259).

Klozapin kullanan 19 hastadan 4'ünün tedavisinde DDD bulunurken, 12'sinde bulunmuyordu. Klozapin kullanmayan 28 hastadan 4'ünün tedavisinde DDD bulunurken 24'nün tedavisinde DDD bulunmuyordu. Gruplar Fisher Exact testi ile karşılaştırıldığında DDD kullanımını açısından anlamlı farklılık bulunmamıştır (p=0,697).

Klozapin kullanan 19 hastadan 7'sinin tedavisinde AD bulunurken 12'nin tedavisinde bulunmuyordu. Klozapin kullanmayan 28 hastadan 11'nin tedavisinde AD bulunurken 17'nin tedavisinde bulunmuyordu. Gruplar ki kare testi ile karşılaştırıldığında AD kullanımını açısından anlamlı fark bulunmamıştır (p=0,866). Elde edilen veriler Tablo 4.1'de gösterilmiştir.

**Tablo 4.1. Klinik Özgeçmiş Özellikleri**

	<b>Klozapin + (n=19)</b>	<b>Klozapin – (n=28)</b>	<b>P değeri</b>
<b>Hastalık süresi (Ort.±SS)</b>	19.16±7.16	20.44±8.53	0,568
<b>İlk yatış yaşı (Ort.±SS)</b>	25.21±7.29	26.28±8.23	0,678
<b>Toplam yatış sayısı (Ort.±SS)</b>	2.32±1.33	2.18±2.52	0,5
<b>Sigara kullanımı (n)</b>			
<b>Var</b>	7	15	0,259
<b>Yok</b>	12	13	
<b>AD kullanımı (n)</b>			
<b>Var</b>	7	11	0,866
<b>Yok</b>	12	17	
<b>DDD kullanımı (n)</b>			
<b>Var</b>	4	4	0,697
<b>Yok</b>	15	24	

Uygulanan KİDÖ ölçeğinde genel işlevsellik ve özerklik, mesleki işlevsellik, bilişsel işlevsellik, mali konular, kişilerarası ilişkiler ve boş zaman etkinlikleri alt başlıkları Skewness-Kurtosis değerine göre normal dağılım gösterdikleri için klozapin kullanan ve kullanmayan gruplar arasında ölçek puanları açısından fark olup olmadığı Bağımsız örneklem T testi ile bakıldı. Karşılaştırma sonucunda iki grup arasında işlevsellik genel puanı ve özerklik, mesleki işlevsellik, bilişsel işlevsellik, mali konular, kişilerarası ilişkiler ve boş zaman etkinlikleri alt başlıkları puanı açısından anlamlı fark bulunmadı. Elde edilen veriler Tablo 4.2’de gösterilmiştir.

**Tablo 4.2. KİDÖ puanlarının karşılaştırılması**

	<b>Klozapin + (n=19)</b>	<b>Klozapin – (n=28)</b>	<b>P değeri</b>
<b>İşlevsellik genel puanı (Ort.± SS)</b>	29.42±17.52	33.82±15.99	0,378
<b>Özerklik (Ort.± SS)</b>	4.68±3.11	4.43±3.28	0,790
<b>Mesleki işlevsellik (Ort.± SS)</b>	7.26±4.53	8.32±4.80	0,452
<b>Bilişsel işlevsellik (Ort.± SS)</b>	5.47±3.82	7.43±3.76	0,089
<b>Mali konular (Ort.± SS)</b>	2.37±2.36	2.36±1.72	0,985
<b>Kişilerarası ilişkiler (Ort.± SS)</b>	6.74±5.06	8.11±4.35	0,327

<b>Boş zaman etkinlikleri</b>			
<b>(Ort.± SS)</b>	2.68±2.16	3.18±1.86	0,408

Çalışmaya katılan tüm şizofreni hastalarında antidepresan kullanımının genel işlevsellik puanı, özerklik, mesleki işlevsellik, bilişsel işlevsellik, mali konular, kişilerarası ilişkiler ve boş zaman etkinlikleri ile ilişkisi olup olmadığı Bağımsız örneklem T testi ile bakılmış, antidepresan kullanımı olmayan şizofreni hastalarının genel işlevsellik puanı, özerklik, mesleki işlevsellik, bilişsel işlevsellik, mali konular, kişilerarası ilişkiler alt başlık puanlarının daha düşük olduğu, yani işlevselliklerinin daha iyi olduğu tespit edilmiş. Boş zaman etkinlikleri alt başlık puanının ise AD kullanımı olup olmamasıyla bir ilişkisi olmadığı bulunmuştur (p=0,158). Elde edilen veriler Tablo 4.3'te gösterilmiştir.

**Tablo 4.3. AD kullanımı olan ve olmayan Şizofreni hastalarında KİDÖ puanlarının karşılaştırılması**

	<b>AD +</b> <b>(n=18)</b>	<b>AD -</b> <b>(n=29)</b>	<b>P değeri</b>
<b>İşlevsellik genel puanı</b> <b>(Ort.± SS)</b>	40.83±16.22	26.59±14.54	<b>0,003</b>
<b>Özerklik</b> <b>(Ort.± SS)</b>	6.17±3.46	3.52±2.55	<b>0,004</b>
<b>Mesleki işlevsellik</b> <b>(Ort.± SS)</b>	9.78±4.19	6.72±4.63	<b>0,028</b>
<b>Bilişsel işlevsellik</b> <b>(Ort.± SS)</b>	8.44±3.77	5.52±3.54	<b>0,01</b>
<b>Mali konular</b>			

(Ort.± SS)	3.56±1.68	1.62±1.80	<i>0,001</i>
<b>Kişilerarası ilişkiler</b> (Ort.± SS)	9.39±4.74	6.41±4.28	<i>0,031</i>
<b>Boş zaman etkinlikleri</b> (Ort.± SS)	3.50±1.85	2.66±2.02	0,158

Çalışmaya katılan tüm şizofreni hastalarında DDD kullanımının genel işlevsellik puanı, özerklik, mesleki işlevsellik, bilişsel işlevsellik, mali konular, kişilerarası ilişkiler ve boş zaman etkinlikleri ile ilişkisi olup olmadığı Bağımsız örneklem T testi ile bakılmış, DDD kullanımı olmayan şizofreni hastalarının özerklik alt başlığı puanının DDD kullanımı olan hastalara göre daha düşük olduğu, yani bu alt başlıkta işlevselliğin daha iyi olduğu ( $p=0,029$ ); genel işlevsellik puanı, mesleki işlevsellik, bilişsel işlevsellik, mali konular, kişilerarası ilişkiler ve boş zaman etkinlikleri alt başlık puanlarının ise DDD kullanımı olup olmamasıyla bir ilişkisi olmadığı bulunmuştur. Elde edilen veriler Tablo 4.4'te gösterilmiştir.

**Tablo 4.4. DDD kullanımı olan ve olmayan Şizofreni hastalarında KİDÖ puanlarının karşılaştırılması**

	<b>DDD +</b> (n=8)	<b>DDD -</b> (n=39)	<b>P değeri</b>
<b>İşlevsellik genel puanı</b> (Ort.± SS)	40.75±18.82	30.26±15.76	0,104
<b>Özerklik</b> (Ort.± SS)	6.75±3.32	4.08±2.99	<i>0,029</i>
<b>Mesleki işlevsellik</b> (Ort.± SS)	9.63±5.37	7.54±4.51	0,254
<b>Bilişsel işlevsellik</b>			

(Ort.± SS)	8.13±4.15	6.33±3.79	0,237
<b>Mali konular</b>			
(Ort.± SS)	3.00±2.33	2.23±1.91	0,323
<b>Kişilerarası ilişkiler</b>			
(Ort.± SS)	9.13±3.75	7.23±4.79	0,299
<b>Boş zaman etkinlikleri</b>			
(Ort.± SS)	3.63±2.38	2.85±1.89	0,317

Çalışmaya katılan tüm hastalarda (23 kadın, 24 erkek) cinsiyetin genel işlevsellik puanı üzerinde etkisine bakmak için Bağımsız örneklem T testi yapılmıştır. Kadın hastaların KİDÖ genel işlevsellik puanı  $29.48 \pm 17.46$ , erkek hastaların KİDÖ genel işlevsellik puanı ise  $34.50 \pm 15.67$  olarak saptanmıştır. KİDÖ genel işlevsellik puanı ile cinsiyet arasında anlamlı fark saptanmamıştır ( $p=0,305$ ).

Çalışmaya katılan şizofreni hastalarının KİDÖ genel işlevsellik puanı ile eğitim süresi, yaş, hastalık süresi, ilk yatış yaşı ve toplam yatış sayısı arasında ilişki olup olmadığı incelenmiştir. Skewness-Kurtosis değerine göre normal dağılım gösteren eğitim süresi, yaş, hastalık süresi ve ilk yatış yaşının genel işlevsellik puanı ile ilişkisi Pearson korelasyon analizi, normal dağılım göstermeyen toplam yatış sayısının genel işlevsellik puanı ile ilişkisi ise Spearman korelasyon analizi ile incelenmiştir. Yapılan inceleme sonucunda işlevsellik genel puanı ile hastanın yaşı ve ilk yatış yaşı arasında bir ilişki bulunmazken, eğitim süresi ile ters orantılı, hastalık süresi ve toplam yatış sayısı ile doğru orantılı bir ilişki - yani, şizofreni hastalarının eğitim süresi arttıkça işlevsellik genel puanının düştüğü, dolayısı ile işlevsellik düzeyinin daha iyi olduğu; hastalık süresi ve toplam yatış sayısı arttıkça işlevsellik genel puanının da daha yüksek olduğu, dolayısı ile işlevsellik düzeyinin daha kötü olduğu şeklinde bulunmuştur. Elde edilen veriler Tablo 4.5'te detaylı gösterilmiştir.

**Tablo 4.5. Genel işlevsellik puanı ve eğitim süresi, yaş, hastalık süresi, ilk yatış yaşı ve toplam yatış sayısı arasında ilişki**

	<b>Korelasyon analizi</b>	<b>P değeri</b>
<b>Eğitim süresi</b>	<i>p.c.</i> = -0,387	<b>0,007</b>
<b>Yaş</b>	p.c. = 0,081	0,590
<b>Hastalık süresi</b>	<i>p.c.</i> = 0,372	<b>0,01</b>
<b>İlk yatış yaşı</b>	p.c. = -0,085	0,617
<b>Toplam yatış sayısı</b>	<i>s.c.</i> = 0,295	<b>0,044</b>

p.c. – Pearson korelasyon; s.c -Spearman korelasyon

## 5. TARTIŞMA

DSM-V tanı kriterlerine göre şizofreni tanısı koymak için işlevsellikte bozulma olması gerekmektedir (20). Şizofreni hastaları ve sağlıklı kontrollerin işlevsellik düzeyini karşılaştıran geçmiş çalışmalarda şizofreni hastalarının işlevsellik düzeyinin her alanda sağlıklı kontrollere göre daha kötü düzeyde olduğu gösterilmiştir (120,121). Biz bu çalışmada DSM-V'e göre şizofreni tanısı almış 47 hastayı, son bir yıldır klozapin kullanan 19 hasta ve son bir yıldır klozapin kullanmayan 28 hasta olarak iki ayrı grupta ele alarak sosyodemografik veriler, klinik değişkenler ve ölçek skorları açısından karşılaştırdık.

Çalışmamızda klozapin kullanan grubun yaş ortalaması  $41.74 \pm 8.31$ , klozapin kullanmayan grubun yaş ortalaması ise  $45.89 \pm 10.67$  olarak bulunmuştur. Bu sonuç 2016 yılında Charlson ve ark. tarafından yapılan çalışmanın sonucu ile uyumludur (122). Çalışmamızda klozapin kullanan ve kullanmayan hastalar arasında yaş açısından anlamlı fark bulunmamıştır ( $p=0,161$ ), bu sonuç literatür ile uyumlu bulunmuştur (123–125).

Çalışmamızda klozapin kullanan 19 hastadan 11'i kadın, 8'i erkek; klozapin kullanmayan 28 hastadan 12'i kadın, 16'sı erkek olduğu tespit edilmiştir. Her iki grupta cinsiyet dağılımı açısından anlamlı fark bulunmamıştır ( $p=0,312$ ). Bu sonuç literatür ile uyumlu bulunmuştur(124,125).

Hastaların eğitim sürelerine bakıldığında çalışmamızda klozapin kullanan hastaların eğitim süresinin  $9.32 \pm 4.97$  yıl, klozapin kullanmayan hastaların eğitim süresinin ise  $9.79 \pm 3.98$  yıl olduğu tespit edilmiştir. Eğitim süresi açısından her iki grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır ( $p=0,722$ ). 2019 yılında yapılan bir çalışmada klozapin kullanan hastaların ortalama eğitim süresi 11.3, klozapin kullanmayan hastaların ortalama eğitim süresi ise 10.6 olarak saptanmıştır (126). Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlar literatür ile uyumlu bulunmuştur.

Çalışmamızda klozapin kullanımı olan şizofreni hastalarının hastalık süreleri  $19.16 \pm 7.16$  yıl, klozapin kullanımı olmayan şizofreni hastalarının hastalık süreleri ise  $20.44 \pm 8.53$  yıl olarak saptanmıştır. Hastalık süresi açısından iki grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır ( $p=0,568$ ). 2021 yılında Gürcan ve arkadaşlarının ülkemizde yaptığı çalışmada klozapin kullanan şizofreni hastalarının ortalama hastalık sürelerinin  $19.61 \pm 8.84$  yıl olduğu bildirilmiştir (127). Hastalık süreleri açısından çalışmamızın sonuçları literatür ile uyumlu bulunmuştur.

Literatürde daha önce yapılmış klozapin kullanan ve kullanmayan şizofreni tanılı hastalar arasında ilk yatış yaşını karşılaştıran doğrudan bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda klozapin kullanan hasta grubunda ilk yatış yaşı  $25.21 \pm 7.28$ , klozapin kullanmayan hasta grubunda ilk yatış yaşı ise  $26.28 \pm 8.23$  olarak tespit edilmiştir. İki grup arasında ilk yatış yaşı açısından anlamlı fark bulunmamıştır ( $p=0,678$ ).

Çalışmamızda klozapin kullanan hastaların hastaneye yatış sayısı  $2.32 \pm 1.33$ , klozapin kullanmayan hastaların hastaneye yatış sayısı ise  $2.18 \pm 2.52$  olarak saptanmıştır. Hastaneye yatış sayısı açısından iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır ( $p=0,5$ ). Bu sonuç literatürde bazı çalışmalar ile uyumlu olsa da (124,128), klozapin kullanımının şizofreni hastalarında hastaneye yatış riskini azalttığı, dolayısı ile klozapin kullanan hastalarda hastane yatış sayısının klozapin dışı AP kullanan hastalara kıyasla daha az olduğu sonucuna ulaşan çalışmalar da mevcut (123,129,130). Çalışmamızda klozapin kullanımı olmayan hasta grubunun geçmişte klozapin kullanıp kullanmadığının bilinmiyor olması literatür sonuçları ile çalışmamız arasındaki bu farklılığın açıklanmasında etkili olabilir.

Literatürde klozapin kullanan ve kullanmayan şizofreni tanılı hastalar arasında depresyon eş tanısı açısından anlamlı fark bulunmamıştır (125,128). Buna rağmen literatürde klozapin kullanan ve klozapin dışı AP kullanan hasta gruplarında AD tedavisinin kullanım sıklığı ile ilgili tutarsız sonuçlar gösterilmiş çalışmalar mevcut.

Bu çalışmalardan bazılarında klozapin kullanan hasta grubunda AD kullanımının klozapin dışı AP kullanan hasta grubuna kıyasla yüksek olduğu (124), klozapin kullanımına yeni geçilen şizofreni hastalarından oluşan bir çalışmada ise klozapin başlangıcından sonraki 6 ve 12. aylarda AD kullanımının klozapin öncesindeki döneme kıyasla daha az olduğu tespit edilmiştir (131). Bizim çalışmamızda ise klozapin kullanan hasta grubu ile klozapin kullanmayan hasta grubu arasında AD kullanımı açısından anlamlı fark bulunmamıştır ( $p=0,866$ ).

Çalışmamızda hem klozapin kullanan 19 hastadan 4'nün tedavisinde, hem de klozapin kullanmayan 28 hastadan 4'nün tedavisinde DDD vardı. Gruplar arasında DDD kullanımı açısından anlamlı fark bulunmamıştır ( $p=0,697$ ). Fakat literatürde klozapin kullanan hastalarda DDD kullanımının (özellikle VPA ve lamotrijin) klozapin kullanmayan gruba göre daha yüksek olduğu saptanan çalışmalar mevcut (125).

Çalışmamızda klozapin kullanan 19 hastadan 7'i, klozapin kullanmayan 28 hastadan 15'i sigara kullanıyordu. Gruplar arasında sigara kullanımı açısından anlamlı fark bulunmamıştır ( $p=0,259$ ). Bu sonucumuz literatürdeki birçok çalışma ile uyumlu bulunmuştur (123–125).

Literatür taramasında klozapin kullanan ve kullanmayan şizofreni hastaları ile yapılan çalışmalarda klozapin kullanan hasta grubunun işlevselliğinin klozapin kullanmayan hasta grubuna kıyasla daha iyi olduğunu gösteren çalışmalar mevcut (123–125,132,133). 2018 yılında yapılan 1279 katılımcıdan oluşan 9 çalışmayı derleyen bir çalışmada klozapin kullanımının işlevsellik üzerinde diğer antipsikotiklere bir üstünlüğü saptanmamıştır (134). Bu çalışmalarda işlevselliği ölçmek için GAS ölçeği kullanılmıştır. Bugüne kadar yapılan ulusal ve uluslar arası düzeyde klozapin kullanan ve klozapin kullanmayan şizofreni hastalarında KİDÖ kullanılarak işlevsellik düzeylerini karşılaştıran bir çalışma bulunmamaktadır. Fakat 2020 yılında yapılan 52 kişilik bir kohort çalışmasında klozapin tedavisi başlanmadan önce ve klozapin başlangıcından 3 ay sonra hastalar işlevsellik açısından KİDÖ kullanılarak karşılaştırılmış, klozapin tedavisi başladıktan sonra işlevsellik düzeylerinde anlamlı iyileşme saptanmıştır (135). Çalışmamızda klozapin kullanan ve kullanmayan hastalar arasında işlevsellik genel puanı ve KİDÖ alt başlıkları (özerklik, mesleki işlevsellik, bilişsel işlevsellik, mali konular, kişilerarası

ilişkiler ve boş zaman etkinlikleri) puanları karşılaştırılmış ve anlamlı fark bulunmamıştır ( $p>0,05$ ).

Çalışmaya dahil edilen tüm şizofreni hastaları cinsiyet ve sosyal işlevsellik açısından (KİDÖ toplam puanı) karşılaştırılmış, anlamlı fark bulunmamıştır ( $p=0,305$ ). Literatürde çalışmamızla uyumlu sonuca ulaşmış birçok çalışma olsa da ((78,125,136), kadın cinsiyetin işlevsellik üzerinde olumlu sonuçları olduğunu göstermiş çalışmalar mevcut (137–139).

Depresif duygudurum ve depresif bozuklukların sosyal işlevselliği olumsuz etkilediği yapılan çalışmalar sonucunda gösterilmiştir (140–142). Şizofreni hastalarında da depresif belirtilerin sosyal işlevsellikte bozulma ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar literatürde mevcut (120,143). Finlandiya’da 1972-2014 yılları arasında yatarak tedavi gören 61.889 şizofreni hastası ile yapılan bir çalışmada AD kullanımının psikotik alevlenme nedeniyle hastaneye yatış riskini anlamlı düzeyde azalttığı (144) saptanmıştır. 2016 yılında yapılan başka bir çalışmada SSRİ’lerin aloji, anhedoni, amotivasyon gibi negatif belirtilerde iyileşmeye neden olduğu gösterilmiştir (145). Bu bulgular doğrultusunda AD ilaçların negatif belirtileri azaltarak, hastaneye yatış sayısını azaltarak dolaylı yoldan işlevsellik üzerinde olumlu etkileri olabileceği söylenebilir. Çalışmamıza dahil edilen şizofreni hastalarından 18’i AD kullanırken, 29’u AD kullanmıyordu. Çalışmamızda ise AD kullanan şizofreni hastalarının KİDÖ toplam puanı daha yüksek bulunmuş olup, AD kullanmayan şizofreni hastalarının işlevselliğinin daha iyi düzeyde olduğu sonucuna varılmıştır ( $p=0,003$ ). Aynı zamanda toplam işlevsellik puanı yanı sıra boş zaman etkinlikleri hariç diğer KİDÖ alt başlıklarında da AD kullanmayan hastaların işlevsellik düzeyi daha iyi bulunmuş ( $p<0,05$ ), boş zaman etkinlikleri alt başlığında ise AD kullanan ve kullanmayan grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır ( $p=0,158$ ). Literatürde AD kullanımının sosyal işlevselliği doğrudan olumlu yönde etkilediği ile ilgili çalışmalar olmasa da negatif belirtiler üzerinde olumlu etkileri sonucunda dolaylı olarak sosyal işlevselliği de olumlu yönde etkilediği söylenebilir. Çalışmamızın sonucunun literatürden farklı olmasının sebeplerinden biri AD kullanan hastaların mevcut olan depresif belirtilerinin de işlevselliği kötü yönde etkileyebileceği olduğu gibi, diğer olası sebep ise negatif belirtileri belirgin olan, işlevselliği ileri düzeyde bozulmuş olan hastaların tedavisine AD ekleme yanlılığı olabilir. Çalışmamızda AD kullanan hastaların ne kadar süre ve hangi amaçla AD kullandığının bilinmemesi bu çalışmanın kısıtlılıklarından biridir.

Şizofrenide tedaviye DDD eklemenin işlevsellik üzerine etkilerini araştıran çalışmalar incelendiğinde tedaviye DDD eklemenin işlevsellik üzerinde etkisi ile ilgili farklı sonuçlar olduğu görülmüştür. 2009 yılında Japonya merkezli bir çalışmada tedaviye VPA eklemenin işlevsellikte iyileşmeye neden olduğu gösterilmiş olsa da (146), 2016 yılında yapılan 26 çalışmayı derleyen Cochrane sistematik incelemesinde tedaviye VPA eklemenin klinik yanıt ve agresyonda iyileşmeye neden olduğu, işlevsellik üzerinde bir etkisi olmadığı gösterilmiştir (147). Tedaviye Li eklemenin şizofreni hastalarındaki etkisini araştıran bir çalışmada ise lityum eklemenin yan etki miktarını artırdığı, işlevsellik üzerine net bir etkisi olmadığı gösterilmiştir (148). Şizofrenide tedaviye karbamazepin eklemenin huzursuzluk, saldırganlık, dürtü kontrol bozukluğu gibi belirtilerde iyileşmeye neden olduğu gösterilen birçok çalışma olsa da bu çalışmaların hiçbirinde işlevsellik ölçümlerine dair raporlanmış veri bulunmamaktadır (149). Tedaviye lamotrijin eklenen bir çalışmada pozitif/negatif bulgular üzerinde plasebodan daha kötü bir etkiye sahip olduğu gösterilse de (150), bir meta analiz çalışmasında tedaviye lamotrijin eklemenin pozitif ve negatif semptomlarda orta düzeyde iyileşme sağlasa da işlevsellik ölçümlerine dair net veri raporlanmamıştır (151). Aynı zamanda ülkemizde yapılan bir başka çalışmada ise tedaviye DDD eklemenin işlevsellik üzerine bir etkisi olmadığı sonucuna ulaşılmıştır (125). Çalışmamızda ise DDD kullanan ve kullanmayan şizofreni hastalarının KİDÖ toplam işlevsellik ve özerklik, mesleki işlevsellik, bilişsel işlevsellik, mali konular, kişilerarası ilişkiler ve boş zaman etkinlikleri alt başlıkları karşılaştırılmış, özerklik alanındaki işlevselliğin DDD kullanmayan şizofreni hastalarında daha iyi olduğu ( $p=0,029$ ), genel işlevsellik puanı ve diğer alt başlıklarda ise DDD kullanan ve kullanmayan şizofreni hastaları arasında işlevsellik açısından bir fark olmadığı görülmüştür ( $p>0,05$ ).

Literatür taramasında hastaların eğitim düzeyi arttıkça işlevselliğin arttığı yönünde çalışmalar olduğu görülmektedir (78,125,152). Bizim çalışmamızda da literatürle benzer şekilde hastaların eğitim süresi arttıkça KİDÖ işlevsellik puanının daha düşük olduğu, yani işlevsellik düzeyinin daha yüksek olduğu sonucuna varılmıştır.

Literatürde şizofreni hastalarında yaş ile işlevsellik düzeyi arasında farklı sonuçlara ulaşılmış çalışmalar mevcut. 2018 yılında ülkemizde yapılan bir çalışmada hastaların yaş arttıkça işlevsellik düzeyinin azaldığı gösterilmiştir(125). Buna karşın, bir çok çalışma hastanın yaşının işlevsellik düzeyi ile doğrudan ilişkisi olmadığını

göstermiştir (153,154). Çalışmamızda da literatür ile benzer şekilde şizofrenide hastanın yaşı ile işlevsellik düzeyi arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır.

Şizofreni hastalarının hastalık süresi ile işlevsellik arasında ilişkiyi inceleyen bir çalışmada hastalık süresi ile işlevsellik arasında ilişki saptanmamış olsa da (153), literatürde hastalık süresi arttıkça işlevselliğin azaldığı yönünde çalışmalar mevcut. Bunlardan birtanesi, geçtiğimiz yıl yapılan bir çalışmada daha uzun hastalık süresinin günlük yaşam ve çalışma alanında işlevsellikte azalmaya neden olduğu, fakat kişilerarası ilişkilerin hastalık süresinden etkilenmediği gösterilmiştir (155). Bizim çalışmamızda da hastaların hastalık süresi arttıkça KİDÖ işlevsellik puanının arttığı, yani işlevselliğin daha kötü olduğu saptanmıştır.

İlk yatış yaşının işlevsellikle ilişkisini araştıran çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. 2011 yılında yapılan, 723 katılımcının yaklaşık 7 yıllık izlemi yapılan bir çalışmada daha erken ilk yatış yaşının daha iyi işlevsellikle ilişkili olduğu gösterilmiştir (156). 2017 yılında yapılan, 1999 hastayı içeren ve toplam 81 çalışmayı derleyen bir meta-analiz çalışmasında daha erken hastalık başlangıç yaşının daha kötü sosyal işlevsellikle ilişkili olduğu gösterilmiştir (157). 2020 yılında Çin’de yapılan bir araştırmada ise ilk yatış yaşının işlevsellik ile ilişkisi olmadığı sonucuna varılmıştır (158). Bizim çalışmamızda da hastaların ilk yatış yaşı ile işlevsellik düzeyi arasında bir ilişki saptanmamıştır.

Literatürde Türkiye’de 41 şizofreni tanılı hastanın 10 yıllık izlemi sonucunda yapılan bir çalışmada hastaların toplam yatış sayısı arttıkça işlevsellik düzeylerinde düşüş olduğu gösterilmiştir (159). Çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak hastaların yatış sayısı arttıkça KİDÖ işlevsellik puanlarının arttığı, yani daha kötü işlevselliğe sahip olduğu saptanmıştır.

Çalışmamızın başlıca kısıtlılıklarından biri örneklem büyüklüğüdür, mevcut örneklem büyüklüğü yeterli bir istatistiksel analize imkan vermekle birlikte örneklem büyüklüğünün artırılarak istatistiksel analizlere uygun eğilimsel irdelemeler sağlayan ek yöntemler eklenip yeni bulgular ile çalışmalar yapılması önerilmektedir. Çalışmamızın bir diğer kısıtlılığı da bazı bilgilerin tıbbi kayıtlarda yer almaması sebebiyle hasta ve/veya yakınlarının beyanlarına başvurulması, dolayısı ile bu bilgilerin yanlış/eksik hatırlanma ihtimali olmasıdır. Çalışmamızın kesitsel özellikte olması da kısıtlılıklardan biridir, hastaların klinik tablolarının daha uzun süreli takip edildiği çalışmaların yapılması sosyal işlevselliği etkileyen diğer

unsurların saptanmasında faydalı olabilir. Çalışmamızın güçlü yanlarından biri KİDÖ kullanılarak klozapin kullanan ve kullanmayan şizofreni tanılı hastalar arasında sosyal işlevselliği karşılaştıran ilk çalışma olması, bir diğer güçlü yanı ise örneklem grubunda sosyodemografik ve klinik değişkenler açısından detaylı kıyaslama yapabilmeyi sağlamasıdır.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda klozapin kullanan ve kullanmayan grup arasında cinsiyet, yaş ve eğitim süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Klozapin kullanan ve kullanmayan grup arasında hastalık süresi, ilk yatış yaşı ve toplam yatış sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Klozapin kullanan ve kullanmayan grup arasında sigara kullanımı, AD kullanımı ve DDD kullanımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Çalışmamızda klozapin kullanan ve kullanmayan grup arasında KİDÖ toplam işlevsellik puanı ve özerklik, mesleki işlevsellik, bilişsel işlevsellik, mali konular, kişilerarası ilişkiler ve boş zaman etkinlikleri alt başlık puanları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Çalışmaya alınan tüm şizofreni hastaları arasında AD kullanmayan hastaların KİDÖ genel işlevsellik puanlarının daha düşük olduğu, yani daha iyi işlevselliğe sahip olduğu saptanmıştır.

Tüm şizofreni hastaları arasında DDD kullanmayan hastaların KİDÖ özerklik altbaşlık puanlarının daha düşük olduğu, yani daha iyi işlevselliğe sahip olduğu saptanmıştır.

Çalışmaya dahil edilen şizofreni hastalarında cinsiyet, yaş ve ilk yatış yaşı ile işlevsellik arasında ilişki saptanmamıştır.

Çalışmaya dahil edilen şizofreni hastalarında eğitim süresi arttıkça işlevselliğin daha iyi olduğu, hastalık süresi ve toplam yatış sayısı arttıkça işlevselliğin daha kötü olduğu saptanmıştır.

Bulgularımızda klozapin kullanımının şizofreni hastalarında sosyal işlevsellik üzerine bir etkisi olmadığını saptamış olup, literatür ile çelişkiler içermektedir. Daha sağlıklı değerlendirme için çok merkezli, uzun süre takip edilen ve daha büyük örneklem grubu ile yapılmış çalışmalara ihtiyaç vardır.



## 7. KAYNAKLAR

1. Mcgrath J, Saha S, Chant D, Welham J. Schizophrenia: A Concise Overview of Incidence, Prevalence, and Mortality. [cited 2025 May 25]; Available from: <http://epirev.oxfordjournals.org/>
2. Whiteford HA, Degenhardt L, Rehm J, Baxter AJ, Ferrari AJ, Erskine HE, et al. Global burden of disease attributable to mental and substance use disorders: Findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *The Lancet* [Internet]. 2013 Nov 9 [cited 2025 May 25];382(9904):1575–86. Available from: <https://www.thelancet.com/action/showFullText?pii=S0140673613616116>
3. Joyce EM, Roiser JP. Cognitive heterogeneity in schizophrenia. 2007;
4. Spellmann I, Riedel M, Schennach R, Seemüller F, Obermeier M, Musil R, et al. One-year functional outcomes of naturalistically treated patients with schizophrenia. 2012 [cited 2025 May 25]; Available from: [www.elsevier.com/locate/psychres](http://www.elsevier.com/locate/psychres)
5. Penn DL, Bentall RP, Newman L, Corrigan PW, Racenstein JM. Social cognition in schizophrenia. *Psychol Bull.* 1997;121(1):114–32.
6. Sullivan G, Marder SR, Liberman RP, Donahoe CP, Mintz J. Social Skills and Relapse History in Outpatient Schizophrenics. *Psychiatry (New York)* [Internet]. 1990 [cited 2025 Jun 2];53(4):340–5. Available from: </action/showLogin?uri=%2Fdoi%2Fpdf%2F10.1080%2F00332747.1990.11024518>
7. Tien AY, Eaton WW. Psychopathologic Precursors and Sociodemographic Risk Factors for the Schizophrenia Syndrome. *Arch Gen Psychiatry* [Internet]. 1992 Jan 1 [cited 2025 Jun 2];49(1):37–46. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamapsychiatry/fullarticle/495618>
8. Dergisi AYTP, 2007 undefined. Antipsikotik ilaçların etki mekanizmaları: şizofreni tedavisinde" atipiklik" bir üstünlük mü. [turkpsikiyatri.com](http://turkpsikiyatri.com)AE YağcıoğluTürk Psikiyatri Dergisi, 2007•[turkpsikiyatri.com](http://turkpsikiyatri.com) [Internet]. [cited 2025 Jun 2]; Available from: <https://www.turkpsikiyatri.com/Data/UnpublishedArticles/antipsikotikllaclarin.pdf>
9. Siskind D, McCartney L, Goldschlager R, Kisely S. Clozapine v. first- and second-generation antipsychotics in treatment-refractory schizophrenia: systematic review and meta-analysis. *The British Journal of Psychiatry* [Internet]. 2016 Nov [cited 2025 May 25];209(5):385–92. Available from: <https://www.cambridge.org/core/journals/the-british-journal-of-psychiatry/article/clozapine-v-first-and-secondgeneration-antipsychotics-in-treatmentrefractory-schizophrenia-systematic-review-and-metaanalysis/2CD17754D62A1044C6089EEDD005F0C5>
10. Gülseren L, bülteni AEK psikofarmakoloji, 2000 undefined. Şizofrenide ilaç sağaltımı. [psikofarmakoloji.org](http://psikofarmakoloji.org) [Internet]. 2000 [cited 2025 Jun 2];10. Available from: [https://psikofarmakoloji.org/pdf/10\\_4\\_8.pdf](https://psikofarmakoloji.org/pdf/10_4_8.pdf)
11. McCutcheon RA, Reis Marques T, Howes OD. Schizophrenia—An Overview. *JAMA Psychiatry* [Internet]. 2020 Feb 1 [cited 2025 Jun 2];77(2):201–10. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamapsychiatry/fullarticle/2753514>

12. Bhugra D. Psychiatry in ancient Indian texts: a review. *Hist Psychiatry* [Internet]. 1992 [cited 2025 Jun 2];3(10):167–86. Available from: /doi/pdf/10.1177/0957154X9200301002?download=true
13. Esen Danacı ABÖSMCEAUKS. Şizofreni ve Diğer Psikotik Bozukluklar. In Ankara: BAYT Bilimsel Araştırmalar Basın Yayın ve Tanıtım Ltd. Şti.; 2021. p. 2–2.
14. Lavretsky H. Clinical handbook of schizophrenia. In: Kim T. Mueser DVJ, editor. *Clinical handbook of schizophrenia*. New York: The Guilford Press; 2008. p. 3.
15. Adityanjee, Aderibigbe YA, Theodoridis D, Vieweg WVR. Dementia praecox to schizophrenia: The first 100 years. *Psychiatry Clin Neurosci* [Internet]. 1999 Aug 1 [cited 2025 Jun 2];53(4):437–48. Available from: /doi/pdf/10.1046/j.1440-1819.1999.00584.x
16. Öztürk Orhan UA. Ruh Sağlığı ve Bozuklukları. In: *Ruh Sağlığı ve Bozuklukları*. Ankara: BAYT Ltd. Şti.; 2020. p. 189–249.
17. Sadock BJ, SVA, KHI. Psikiyatri Davranış Bilimleri / Klinik Psikiyatri. In: Bozkurt A, editor. *Psikiyatri Davranış Bilimleri / Klinik Psikiyatri*. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri; 2016. p. 300–23.
18. Black DW, ANC. *Introductory Textbook of Psychiatry*. Washington: American Psychiatric Publishing Inc.; 2011.
19. Tandon R, Nasrallah HA, Keshavan MS. Schizophrenia, “just the facts” 4. Clinical features and conceptualization. *Schizophr Res* [Internet]. 2009 May [cited 2025 Jun 3];110(1–3):1–23. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19328655/>
20. Tandon R, Gaebel W, Barch DM, Bustillo J, Gur RE, Heckers S, et al. Definition and description of schizophrenia in the DSM-5. *Schizophr Res* [Internet]. 2013 Oct [cited 2025 Jun 3];150(1):3–10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23800613/>
21. icdw. ICD-11 Implementation or Transition Guide. 2019 [cited 2025 Jun 3]; Available from: [www.who.int/classifications/network/collaborations](http://www.who.int/classifications/network/collaborations)
22. Erol AKEE. Şizofrenide Belirti Örüntüsü, Klinik ve Seyir. In: *Şizofreni ve Diğer Psikotik Bozukluklar*. Ankara: BAYT Bilimsel Araştırmalar Basın Yayın ve Tanıtım Ltd. Şti.; 2021. p. 15.
23. Biedermann F, Fleischhacker WW. Psychotic disorders in DSM-5 and ICD-11. *CNS Spectr* [Internet]. 2016 Aug 1 [cited 2025 Jun 3];21(4):349–54. Available from: <https://www.cambridge.org/core/journals/cns-spectrums/article/abs/psychotic-disorders-in-dsm5-and-icd11/46E5E8659ADCBF0F129D05B7F9C14689>
24. Saha S, Chant D, Welham J, McGrath J. A Systematic Review of the Prevalence of Schizophrenia. *PLoS Med* [Internet]. 2005 [cited 2025 Jun 4];2(5):e141. Available from: <https://journals.plos.org/plosmedicine/article?id=10.1371/journal.pmed.0020141>
25. Simeone JC, Ward AJ, Rotella P, Collins J, Windisch R. An evaluation of variation in published estimates of schizophrenia prevalence from 1990-2013: A systematic literature review. *BMC Psychiatry* [Internet]. 2015 Aug 12 [cited 2025 Jun 4];15(1):1–14. Available from: <https://link.springer.com/articles/10.1186/s12888-015-0578-7>
26. Bınbay T, Ulaş H, Elbi H, Alptekin K, Özçetin A, Savaş Çilli A, et al. The psychosis epidemiology in Turkey: A systematic review on prevalence estimates and admission rates •. *Turkish Journal of Psychiatry*. 2011;22(1).

27. Sham PC, MacLean CJ, Kendler KS. A typological model of schizophrenia based on age at onset, sex and familial morbidity. *Acta Psychiatr Scand* [Internet]. 1994 Feb 1 [cited 2025 Jun 4];89(2):135–41. Available from: [/doi/pdf/10.1111/j.1600-0447.1994.tb01501.x](https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1994.tb01501.x)
28. Häfner H, An Der Heiden W, Behrens S, Gattaz WF, Hambrecht M, Löffler W, et al. Causes and Consequences of the Gender Difference in Age at Onset of Schizophrenia. *Schizophr Bull* [Internet]. 1998 Jan 1 [cited 2025 Jun 4];24(1):99–113. Available from: <https://dx.doi.org/10.1093/oxfordjournals.schbul.a033317>
29. Aleman A, Kahn RS, Selten JP. Sex Differences in the Risk of Schizophrenia: Evidence From Meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry* [Internet]. 2003 Jun 1 [cited 2025 Jun 4];60(6):565–71. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamapsychiatry/fullarticle/207514>
30. Binbay T, Alptekin K, Elbi H, Zağlı N, Drukker M, Aksu Tanık F, et al. Lifetime Prevalence and Correlates of Schizophrenia and Disorders with Psychotic Symptoms in the General Population of Izmir, Turkey 2. *Turkish Journal of Psychiatry*. 2012;
31. Abel KM, Drake R, Goldstein JM. Sex differences in schizophrenia. *International Review of Psychiatry* [Internet]. 2010 Oct [cited 2025 Jun 4];22(5):417–28. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3109/09540261.2010.515205>
32. Dergisi TP, Yildiz M, Yazici A, Böke Ö, Prof A, Yıldız M. ARTICLE IN PRESS Demographic and clinical characteristics in schizophrenia: A multicenter cross-sectional case record study.
33. Agerbo E, Byrne M, Eaton WW, Mortensen PB. Marital and Labor Market Status in the Long Run in Schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* [Internet]. 2004 Jan 1 [cited 2025 Jun 4];61(1):28–33. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamapsychiatry/fullarticle/481939>
34. Tsang HWH, Leung AY, Chung RCK, Bell M, Cheung WM. Review on vocational predictors: A systematic review of predictors of vocational outcomes among individuals with schizophrenia: An update since 1998. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry* [Internet]. 2010 [cited 2025 Jun 4];44(6):495–504. Available from: [/doi/pdf/10.3109/00048671003785716?download=true](https://doi.org/10.3109/00048671003785716?download=true)
35. Evensen S, Wisløff T, Lystad JU, Bull H, Ueland T, Falkum E. Prevalence, Employment Rate, and Cost of Schizophrenia in a High-Income Welfare Society: A Population-Based Study Using Comprehensive Health and Welfare Registers. *Schizophr Bull* [Internet]. 2016 Mar 1 [cited 2025 Jun 4];42(2):476–83. Available from: <https://dx.doi.org/10.1093/schbul/sbv141>
36. Dean K, Stevens H, Mortensen PB, Murray RM, Walsh E, Pedersen CB. Full Spectrum of Psychiatric Outcomes Among Offspring With Parental History of Mental Disorder. *Arch Gen Psychiatry* [Internet]. 2010 Aug 1 [cited 2025 Jun 5];67(8):822–9. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamapsychiatry/fullarticle/210851>
37. Agerbo E, Sullivan PF, Vilhjálmsdóttir BJ, Pedersen CB, Mors O, Børghlum AD, et al. Polygenic Risk Score, Parental Socioeconomic Status, Family History of Psychiatric Disorders, and the Risk for Schizophrenia: A Danish Population-Based Study and Meta-analysis. *JAMA Psychiatry* [Internet]. 2015 Jul 1 [cited 2025 Jun 5];72(7):635–41. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamapsychiatry/fullarticle/2211892>
38. Bramon E, Murray RM. A plausible model of schizophrenia must incorporate psychological and social, as well as neurodevelopmental, risk factors. *Dialogues Clin Neurosci* [Internet]. 2001 Dec 31 [cited 2025 Jun 5];3(4):243–56. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/pdf/10.31887/DCNS.2001.3.4/ebramon>

39. Keshavan MS, Diwadkar VA, Montrose DM, Rajarethinam R, Sweeney JA. Premorbid indicators and risk for schizophrenia: A selective review and update. *Schizophr Res* [Internet]. 2005 Nov 1 [cited 2025 Jun 5];79(1):45–57. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0920996405002951>
40. Lichtenstein P, Yip BH, Björk C, Pawitan Y, Cannon TD, Sullivan PF, et al. Common genetic determinants of schizophrenia and bipolar disorder in Swedish families: a population-based study. *The Lancet* [Internet]. 2009 Jan 17 [cited 2025 Jun 5];373(9659):234–9. Available from: <https://www.thelancet.com/action/showFullText?pii=S0140673609600726>
41. Tienari P, Wynne LC, Moring J, Lahti I, Naarala M, Sorri A, et al. The Finnish Adoptive Family Study of Schizophrenia: Implications for Family Research. *The British Journal of Psychiatry* [Internet]. 1994 [cited 2025 Jun 5];164(S23):20–6. Available from: <https://www.cambridge.org/core/journals/the-british-journal-of-psychiatry/article/abs/finnish-adoptive-family-study-of-schizophrenia/03CD46D224572B7E9A992863FA14B229>
42. Tienari P, Wynne LC, Läksy K, Moring J, Nieminen P, Sorri A, et al. Genetic boundaries of the schizophrenia spectrum: Evidence from the Finnish adoptive family study of schizophrenia. *American Journal of Psychiatry* [Internet]. 2003 Sep [cited 2025 Jun 5];160(9):1587–94. Available from: [/doi/pdf/10.1176/appi.ajp.160.9.1587?download=true](https://doi.org/10.1176/appi.ajp.160.9.1587?download=true)
43. Gogos JA, Gerber DJ. Schizophrenia susceptibility genes: emergence of positional candidates and future directions. *Trends Pharmacol Sci* [Internet]. 2006 Apr 1 [cited 2025 Jun 5];27(4):226–33. Available from: <https://www.cell.com/action/showFullText?pii=S016561470600054X>
44. Karayiorgou M, Gogos JA. Schizophrenia genetics: Uncovering positional candidate genes. *European Journal of Human Genetics* [Internet]. 2006 May 22 [cited 2025 Jun 5];14(5):512–9. Available from: <https://www.nature.com/articles/5201587>
45. Riley B, Kendler KS. Molecular genetic studies of schizophrenia. *European Journal of Human Genetics* [Internet]. 2006 Jun 24 [cited 2025 Jun 5];14(6):669–80. Available from: <https://www.nature.com/articles/5201571>
46. Miller B, Messias E, Miettunen J, Alaräisänen A, Järvelin MR, Koponen H, et al. Meta-analysis of Paternal Age and Schizophrenia Risk in Male Versus Female Offspring. *Schizophr Bull* [Internet]. 2011 Sep 1 [cited 2025 Jun 5];37(5):1039–47. Available from: <https://dx.doi.org/10.1093/schbul/sbq011>
47. Malaspina D, Harlap S, Fennig S, Heiman D, Nahon D, Feldman D, et al. Advancing Paternal Age and the Risk of Schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* [Internet]. 2001 Apr 1 [cited 2025 Jun 5];58(4):361–7. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamapsychiatry/fullarticle/481752>
48. DeLisi LE. The Concept of Progressive Brain Change in Schizophrenia: Implications for Understanding Schizophrenia. *Schizophr Bull* [Internet]. 2008 Mar 1 [cited 2025 Jun 5];34(2):312–21. Available from: <https://dx.doi.org/10.1093/schbul/sbm164>
49. Mueller S, Keeser D, Reiser MF, Teipel S, Meindl T. Functional and Structural MR Imaging in Neuropsychiatric Disorders, Part 2: Application in Schizophrenia and Autism. *American Journal of Neuroradiology* [Internet]. 2012 Dec 1 [cited 2025 Jun 5];33(11):2033–7. Available from: <https://www.ajnr.org/content/33/11/2033>

50. Powchik P, Davidson M, Haroutunian V, Gabriel SM, Purohit DP, Perl DP, et al. Postmortem Studies in Schizophrenia. *Schizophr Bull* [Internet]. 1998 Jan 1 [cited 2025 Jun 5];24(3):325–41. Available from: <https://dx.doi.org/10.1093/oxfordjournals.schbul.a033330>
51. Corcoran C, Perrin M, Harlap S, Deutsch L, Fennig S, Manor O, et al. Effect of socioeconomic status and parents' education at birth on risk of schizophrenia in offspring. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* [Internet]. 2009 Oct 4 [cited 2025 Jun 5];44(4):265–71. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00127-008-0439-5>
52. Werner S, Malaspina D, Rabinowitz J. Socioeconomic Status at Birth Is Associated With Risk of Schizophrenia: Population-Based Multilevel Study. *Schizophr Bull* [Internet]. 2007 Nov 1 [cited 2025 Jun 5];33(6):1373–8. Available from: <https://dx.doi.org/10.1093/schbul/sbm032>
53. Mackay-Sim A, Féron F, Eyles D, Burne T, McGrath J. Schizophrenia, vitamin D, and brain development. *Int Rev Neurobiol* [Internet]. 2004 Jan 1 [cited 2025 Jun 5];59:351–80. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0074774204590141>
54. Khandaker GM, Zimbron J, Lewis G, Jones PB. Prenatal maternal infection, neurodevelopment and adult schizophrenia: a systematic review of population-based studies. *Psychol Med* [Internet]. 2013 Feb [cited 2025 Jun 5];43(2):239–57. Available from: <https://www.cambridge.org/core/journals/psychological-medicine/article/abs/prenatal-maternal-infection-neurodevelopment-and-adult-schizophrenia-a-systematic-review-of-populationbased-studies/16A33FBE1245E2EA234933B4FB4BB9F2>
55. Fineberg AM, Ellman LM, Schaefer CA, Maxwell SD, Shen L, Chaudhury NH, et al. Fetal exposure to maternal stress and risk for schizophrenia spectrum disorders among offspring: Differential influences of fetal sex. *Psychiatry Res* [Internet]. 2016 Feb 28 [cited 2025 Jun 5];236:91–7. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0165178115308362>
56. Niemelä S, Sourander A, Surcel HM, Hinkka-Yli-Salomäki S, McKeague IW, Cheslack-Postava K, et al. Prenatal nicotine exposure and risk of schizophrenia among offspring in a national birth cohort. *American Journal of Psychiatry* [Internet]. 2016 Aug 1 [cited 2025 Jun 5];173(8):799–806. Available from: [/doi/pdf/10.1176/appi.ajp.2016.15060800?download=true](https://doi/pdf/10.1176/appi.ajp.2016.15060800?download=true)
57. Cannon M, Jones PB, Murray RM. Obstetric complications and schizophrenia: Historical and meta-analytic review. *American Journal of Psychiatry* [Internet]. 2002 [cited 2025 Jun 5];159(7):1080–92. Available from: [/doi/pdf/10.1176/appi.ajp.159.7.1080?download=true](https://doi/pdf/10.1176/appi.ajp.159.7.1080?download=true)
58. Clarke MC, Tanskanen A, Huttunen MO, Cannon M. Sudden death of father or sibling in early childhood increases risk for psychotic disorder. *Schizophr Res* [Internet]. 2013 Feb 1 [cited 2025 Jun 5];143(2–3):363–6. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0920996412006597>
59. Varese F, Smeets F, Drukker M, Lieverse R, Lataster T, Viechtbauer W, et al. Childhood Adversities Increase the Risk of Psychosis: A Meta-analysis of Patient-Control, Prospective- and Cross-sectional Cohort Studies. *Schizophr Bull* [Internet]. 2012 Jun 18 [cited 2025 Jun 5];38(4):661–71. Available from: <https://dx.doi.org/10.1093/schbul/sbs050>
60. Moore TH, Zammit S, Lingford-Hughes A, Barnes TR, Jones PB, Burke M, et al. Cannabis use and risk of psychotic or affective mental health outcomes: a systematic review. *Lancet* [Internet]. 2007 Jul 29 [cited 2025 Jun 5];370(9584):319–28. Available from: <https://www.thelancet.com/action/showFullText?pii=S0140673607611623>

61. Marconi A, Di Forti M, Lewis CM, Murray RM, Vassos E. Meta-analysis of the Association Between the Level of Cannabis Use and Risk of Psychosis. *Schizophr Bull* [Internet]. 2016 Sep 1 [cited 2025 Jun 5];42(5):1262–9. Available from: <https://dx.doi.org/10.1093/schbul/sbw003>
62. Callaghan RC, Cunningham JK, Allebeck P, Arenovich T, Sajeev G, Remington G, et al. A r t i c l e.
63. Nielsen SM, Toftdahl NG, Nordentoft M, Hjorthoj C. Association between alcohol, cannabis, and other illicit substance abuse and risk of developing schizophrenia: a nationwide population based register study. *Psychol Med* [Internet]. 2017 Jul 1 [cited 2025 Jun 5];47(9):1668–77. Available from: <https://www.cambridge.org/core/journals/psychological-medicine/article/abs/association-between-alcohol-cannabis-and-other-illicit-substance-abuse-and-risk-of-developing-schizophrenia-a-nationwide-population-based-register-study/8914A1F1AOCBFBF17982720CBE2C2451>
64. Gurillo P, Jauhar S, Murray RM, MacCabe JH. Does tobacco use cause psychosis? Systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry* [Internet]. 2015 Aug 1 [cited 2025 Jun 5];2(8):718–25. Available from: <https://www.thelancet.com/action/showFullText?pii=S2215036615001522>
65. Kelly BD, O’Callaghan E, Waddington JL, Feeney L, Browne S, Scully PJ, et al. Schizophrenia and the city: A review of literature and prospective study of psychosis and urbanicity in Ireland. *Schizophr Res* [Internet]. 2010 Jan 1 [cited 2025 Jun 5];116(1):75–89. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0920996409005027>
66. Krabbendam L, Van Os J. Schizophrenia and Urbanicity: A Major Environmental Influence—Conditional on Genetic Risk. *Schizophr Bull* [Internet]. 2005 Jan 1 [cited 2025 Jun 5];31(4):795–9. Available from: <https://dx.doi.org/10.1093/schbul/sbi060>
67. Cantor-Graae E, Selten JP. Schizophrenia and migration: A meta-analysis and review. *American Journal of Psychiatry* [Internet]. 2005 Jan [cited 2025 Jun 5];162(1):12–24. Available from: </doi/pdf/10.1176/appi.ajp.162.1.12?download=true>
68. Bourque F, Van Der Ven E, Malla A. A meta-analysis of the risk for psychotic disorders among first- and second-generation immigrants. *Psychol Med* [Internet]. 2011 May [cited 2025 Jun 5];41(5):897–910. Available from: <https://www.cambridge.org/core/journals/psychological-medicine/article/abs/metaanalysis-of-the-risk-for-psychotic-disorders-among-first-and-secondgeneration-immigrants/7427585927F99E8EF88C4F1AA6546C02>
69. Stahl S. Psikoz ve Şizofreni. In: Alkın T, editor. Stahl’ın Temel Psikofarmakolojisi. 4th ed. İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevi; p. 79–128.
70. Woolley DW, Shaw E. A BIOCHEMICAL AND PHARMACOLOGICAL SUGGESTION ABOUT CERTAIN MENTAL DISORDERS. *Proceedings of the National Academy of Sciences* [Internet]. 1954 Apr 1 [cited 2025 Jun 5];40(4):228–31. Available from: </doi/pdf/10.1073/pnas.40.4.228?download=true>
71. Yavaşçı EÖ, Akkaya C. Şizofrenide Serotonin Rolü - Role of Serotonin in Schizophrenia. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar-Current Approaches in Psychiatry* [Internet]. 2012 [cited 2025 Jun 5];4(2):237–59. Available from: [www.cappsy.org](http://www.cappsy.org)
72. Pilowsky LS, Busatto GF, Taylor M, Costa DC, Sharma T, Sigmundsson T, et al. Dopamine D2 receptor occupancy in vivo by the novel atypical antipsychotic olanzapine - A 123I IBZM single photon emission tomography (SPET) study. *Psychopharmacology (Berl)* [Internet]. 1996 [cited

- 2025 Jun 5];124(1-2):148-53. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/BF02245615>
73. Davis JM, Janicak PG. Risperidone: A new, novel (and better?) antipsychotic. *Psychiatr Ann* [Internet]. 1996 [cited 2025 Jun 5];26(2):78-87. Available from: [/doi/pdf/10.3928/0048-5713-19960201-08](https://doi/pdf/10.3928/0048-5713-19960201-08)
74. McGrath JJ, Saha S, Al-Hamzawi A, Alonso J, Bromet EJ, Bruffaerts R, et al. Psychotic Experiences in the General Population: A Cross-National Analysis Based on 31 261 Respondents From 18 Countries. *JAMA Psychiatry* [Internet]. 2015 Jul 1 [cited 2025 Jun 9];72(7):697-705. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamapsychiatry/fullarticle/2298236>
75. Erol AKEE. Şizofrenide Belirti Örüntüsü, Klinik ve Seyir. In: Şizofreni ve Diğer Psikotik Bozukluklar . 3rd ed. Ankara: Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları; 2021. p. 13-28.
76. Kirkpatrick B, Fenton WS, Carpenter WT, Marder SR. The NIMH-MATRICES Consensus Statement on Negative Symptoms. *Schizophr Bull* [Internet]. 2006 Apr 1 [cited 2025 Jun 9];32(2):214-9. Available from: <https://dx.doi.org/10.1093/schbul/sbj053>
77. Carpenter WT, Heinrichs DW, Wagman AMI. Deficit and nondeficit forms of schizophrenia: The concept. *American Journal of Psychiatry*. 1988;145(5):578-83.
78. *Türk Psikiyatri Dergisi* 2009; 20(4):313-321.
79. Potuzak M, Ravichandran C, Lewandowski KE, Ongür D, Cohen BM. Categorical vs dimensional classifications of psychotic disorders. *Compr Psychiatry* [Internet]. 2012 Nov 1 [cited 2025 Jun 9];53(8):1118-29. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0010440X12000740>
80. Lesh TA, Niendam TA, Minzenberg MJ, Carter CS. Cognitive Control Deficits in Schizophrenia: Mechanisms and Meaning. *Neuropsychopharmacology* 2011 36:1 [Internet]. 2010 Sep 15 [cited 2025 Jun 9];36(1):316-38. Available from: <https://www.nature.com/articles/npp2010156>
81. Erol A, Delibas H, Bora O, Mete L. The impact of insight on social functioning in patients with schizophrenia. *International Journal of Social Psychiatry* [Internet]. 2015 Jun 5 [cited 2025 Jun 9];61(4):379-85. Available from: [/doi/pdf/10.1177/0020764014548287?download=true](https://doi/pdf/10.1177/0020764014548287?download=true)
82. Lang FU, Kösters M, Lang S, Becker T, Jäger M. Psychopathological long-term outcome of schizophrenia -- a review. *Acta Psychiatr Scand* [Internet]. 2013 Mar 1 [cited 2025 Jun 9];127(3):173-82. Available from: [/doi/pdf/10.1111/acps.12030](https://doi/pdf/10.1111/acps.12030)
83. Marwick K, Hall J. Social cognition in schizophrenia: a review of face processing. *Br Med Bull* [Internet]. 2008 Dec 1 [cited 2025 Jun 9];88(1):43-58. Available from: <https://dx.doi.org/10.1093/bmb/ldn035>
84. Stahl S. Antipsikotik Ajanlar. In: Alkin T, editor. Stahl'ın Temel Psikofarmakolojisi. 4th ed. İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevi; 2015. p. 129-236.
85. Abi-Dargham A, Laruelle M. Mechanisms of action of second generation antipsychotic drugs in schizophrenia: insights from brain imaging studies. *European Psychiatry* [Internet]. 2005 [cited 2025 Jun 9];20(1):15-27. Available from: <https://www.cambridge.org/core/journals/european-psychiatry/article/abs/mechanisms-of->

action-of-second-generation-antipsychotic-drugs-in-schizophrenia-insights-from-brain-imaging-studies/81DE488ED35411EEA7ABF25BDBC5E91B

86. Leucht S, Corves C, Arbter D, Engel RR, Li C, Davis JM. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. *The Lancet* [Internet]. 2009 Jan 3 [cited 2025 Jun 9];373(9657):31–41. Available from: <https://www.thelancet.com/action/showFullText?pii=S014067360861764X>
87. Jones PB, Barnes TRE, Davies L, Dunn G, Lloyd H, Hayhurst KP, et al. Randomized Controlled Trial of the Effect on Quality of Life of Second- vs First-Generation Antipsychotic Drugs in Schizophrenia: Cost Utility of the Latest Antipsychotic Drugs in Schizophrenia Study (CUtLASS 1). *Arch Gen Psychiatry* [Internet]. 2006 Oct 1 [cited 2025 Jun 9];63(10):1079–87. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamapsychiatry/fullarticle/209844>
88. Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO, et al. Effectiveness of Antipsychotic Drugs in Patients with Chronic Schizophrenia. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2005 Sep 22 [cited 2025 Jun 9];353(12):1209–23. Available from: <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa051688>
89. Fakra E, Azorin JM. Clozapine for the treatment of schizophrenia. *Expert Opin Pharmacother* [Internet]. 2012 Sep [cited 2025 Jun 9];13(13):1923–35. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1517/14656566.2012.709235>
90. Tandon R, Ribeiro SC, Perez M, Greden JF. 255 production of sleep abnormalities and expression of positive and negative symptoms. These data indicate the need for systematic trials of cholinergic and anticholinergic agents in the treatment of positive and negative symptoms of schizophrenia, respectively. COVARIANCE OF POSITIVE AND NEGATIVE SYMPTOMS DURING TREATMENT WITH TYPICAL NEUROLEPTICS AND CLOZAPINE.
91. Breier A, Buchanan RW, Kirkpatrick B, Davis OR, Irish D, Summerfelt A, et al. Effects of clozapine on positive and negative symptoms in outpatients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* [Internet]. 1994 Jan 1 [cited 2025 Jun 9];151(1):20–6. Available from: <https://europepmc.org/article/med/8267129>
92. Carpenter WT, Conley RR, Buchanan RW, Breier A, Tamminga CA. Patient response and resource management: Another view of clozapine treatment of schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*. 1995;152(6):827–32.
93. Miller DD, Perry PJ, Cadoret RJ, Andreasen NC. Clozapine's effect on negative symptoms in treatment-refractory schizophrenics. *Compr Psychiatry* [Internet]. 1994 Jan 1 [cited 2025 Jun 9];35(1):8–15. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/0010440X94901643>
94. Goldberg TE, Greenberg RD, Griffin SJ, Gold JM, Kleinman JE, Pickar D, et al. The Effect of Clozapine on Cognition and Psychiatric Symptoms in Patients with Schizophrenia. *The British Journal of Psychiatry* [Internet]. 1993 [cited 2025 Jun 9];162(1):43–8. Available from: <https://www.cambridge.org/core/journals/the-british-journal-of-psychiatry/article/abs/effect-of-clozapine-on-cognition-and-psychiatric-symptoms-in-patients-with-schizophrenia/F765AA3458E907902930CA47BF8FF101>
95. Meltzer HY, Lee MA, Ranjan R. Recent advances in the pharmacotherapy of schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* [Internet]. 1994 [cited 2025 Jun 9];90:95–101. Available from: [/doi/pdf/10.1111/j.1600-0447.1994.tb05897.x](https://doi/pdf/10.1111/j.1600-0447.1994.tb05897.x)

96. Weiner DM, Meltzer HY, Veinbergs I, Donohue EM, Spalding TA, Smith TT, et al. The role of M1 muscarinic receptor agonism of N-desmethylclozapine in the unique clinical effects of clozapine. *Psychopharmacology (Berl)* [Internet]. 2004 Dec 16 [cited 2025 Jun 9];177(1–2):207–16. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00213-004-1940-5>
97. Sur C, Mallorga PJ, Wittmann M, Jacobson MA, Pascarella D, Williams JB, et al. N-desmethylclozapine, an allosteric agonist at muscarinic 1 receptor, potentiates N-methyl-d-aspartate receptor activity. *Proceedings of the National Academy of Sciences* [Internet]. 2003 Nov 11 [cited 2025 Jun 9];100(23):13674–9. Available from: </doi/pdf/10.1073/pnas.1835612100?download=true>
98. Burstein ES, Ma J, Wong S, Gao Y, Pham E, Knapp AE, et al. Intrinsic Efficacy of Antipsychotics at Human D2, D3, and D4 Dopamine Receptors: Identification of the Clozapine Metabolite N-Desmethylclozapine as a D2/D3 Partial Agonist. *J Pharmacol Exp Ther* [Internet]. 2005 Dec 1 [cited 2025 Jun 9];315(3):1278–87. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0022356524323730>
99. Svensson TH.  $\alpha$ -Adrenoceptor modulation hypothesis of antipsychotic atypicality. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* [Internet]. 2003 Oct 1 [cited 2025 Jun 9];27(7):1145–58. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0278584603002227>
100. Wong AHC, Van Tol HHM. The dopamine D4 receptors and mechanisms of antipsychotic atypicality. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* [Internet]. 2003 Oct 1 [cited 2025 Jun 9];27(7):1091–9. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0278584603002185>
101. Elman I, Goldstein DS, Eisenhofer G, Folio J, Malhotra AK, Adler CM, et al. Mechanism of Peripheral Noradrenergic Stimulation by Clozapine. *Neuropsychopharmacology* [Internet]. 1999 Jan 1 [cited 2025 Jun 9];20(1):29–34. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0893133X98000475>
102. Schwieler L, Engberg G, Erhardt S. Clozapine Modulates Midbrain Dopamine Neuron Firing Via Interaction with the NMDA Receptor Complex. *Synapse* [Internet]. 2004 May 1 [cited 2025 Jun 9];52(2):114–22. Available from: </doi/pdf/10.1002/syn.20008>
103. Tauscher J, Hussain T, Agid O, Verhoeff NPLG, Wilson AA, Houle S, et al. Equivalent occupancy of dopamine D1 and D2 receptors, with clozapine: Differentiation from other atypical antipsychotics. *American Journal of Psychiatry* [Internet]. 2004 Sep [cited 2025 Jun 9];161(9):1620–5. Available from: </doi/pdf/10.1176/appi.ajp.161.9.1620?download=true>
104. Burns T, Patrick D. Social functioning as an outcome measure in schizophrenia studies. *Acta Psychiatr Scand* [Internet]. 2007 Dec 1 [cited 2025 Jun 10];116(6):403–18. Available from: </doi/pdf/10.1111/j.1600-0447.2007.01108.x>
105. Mueser KT, Salyers MP, Mueser PR. A Prospective Analysis of Work in Schizophrenia. *Schizophr Bull* [Internet]. 2001 Jan 1 [cited 2025 Jun 10];27(2):281–96. Available from: <https://dx.doi.org/10.1093/oxfordjournals.schbul.a006874>
106. Dickerson F, Boronow JJ, Ringel N, Parente F. Social functioning and neurocognitive deficits in outpatients with schizophrenia: a 2-year follow-up. *Schizophr Res* [Internet]. 1999 May 4 [cited 2025 Jun 10];37(1):13–20. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0920996498001340>

107. McGurk SR, Moriarty PJ, Harvey PD, Parrella M, White L, Friedman J, et al. Relationship of cognitive functioning, adaptive life skills, and negative symptom severity in poor-outcome geriatric schizophrenia patients. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences* [Internet]. 2000 [cited 2025 Jun 10];12(2):257–64. Available from: [/doi/pdf/10.1176/jnp.12.2.257?download=true](https://doi/pdf/10.1176/jnp.12.2.257?download=true)
108. Smith TE, Hull JW, Huppert JD, Silverstein SM. Recovery from psychosis in schizophrenia and schizoaffective disorder: symptoms and neurocognitive rate-limiters for the development of social behavior skills. *Schizophr Res* [Internet]. 2002 Jun 1 [cited 2025 Jun 10];55(3):229–37. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0920996401002316>
109. Wittorf A, Wiedemann G, Buchkremer G, Klingberg S. Prediction of community outcome in schizophrenia 1 year after discharge from inpatient treatment. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* [Internet]. 2007 Dec 7 [cited 2025 Jun 10];258(1):48–58. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00406-007-0761-z>
110. Molstrom IM, Nordgaard J, Urfer-Parnas A, Handest R, Berge J, Henriksen MG. The prognosis of schizophrenia: A systematic review and meta-analysis with meta-regression of 20-year follow-up studies. *Schizophr Res* [Internet]. 2022 Dec 1 [cited 2025 Jun 10];250:152–63. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0920996422004248>
111. Jääskeläinen E, Juola P, Hirvonen N, McGrath JJ, Saha S, Isohanni M, et al. A Systematic Review and Meta-Analysis of Recovery in Schizophrenia. *Schizophr Bull* [Internet]. 2013 Nov 1 [cited 2025 Jun 10];39(6):1296–306. Available from: <https://dx.doi.org/10.1093/schbul/sbs130>
112. Segal DL, Coolidge FL, O’Riley A, Heinz BA. Structured and Semistructured Interviews. *Clinician’s Handbook of Adult Behavioral Assessment* [Internet]. 2006 Jan 1 [cited 2025 Jun 10];121–44. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/B9780123430137500070>
113. First MB, Williams JBW, Karg RS, Spitzer RL. STRUCTURED CLINICAL INTERVIEW FOR DSM-5<sup>®</sup> DISORDERS SCID-5-RV (Research Version). 2015 [cited 2025 Jun 10]; Available from: <http://www.scid5.org>
114. Elbir M, Alp Topbaş Ö, Bayad S, Kocabaş T, Zülkif Topak O, Çetin Ş, et al. Adaptation and reliability of the structured clinical interview for DSM-5-disorders - clinician version (SCID-5/CV) to the Turkish language. *Turk Psikiyatri Dergisi*. 2019;30(1).
115. Strakowski SM, Williams JR, Fleck DE, Delbello MP. Eight-month functional outcome from mania following a first psychiatric hospitalization. *J Psychiatr Res* [Internet]. 2000 May 1 [cited 2025 Jun 10];34(3):193–200. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0022395600000157>
116. Keller MB, Lavori PW, Friedman B, Nielsen E, Endicott J, Mcdonald Scott P, et al. The Longitudinal Interval Follow-up Evaluation: A Comprehensive Method for Assessing Outcome in Prospective Longitudinal Studies. *Arch Gen Psychiatry* [Internet]. 1987 Jun 1 [cited 2025 Jun 10];44(6):540–8. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamapsychiatry/fullarticle/494064>
117. Gitlin M, Swendsen J, ... THTA journal of, 1995 undefined. Relapse and impairment in bipolar disorder. *europemc.org* MJ Gitlin, J Swendsen, TL Heller, C Hammen *The American journal of psychiatry*, 1995•europemc.org [Internet]. [cited 2025 Jun 10]; Available from: <https://europemc.org/article/med/7485627>

118. Coryell W, Turvey C, Endicott J, Leon AC, Mueller T, Solomon D, et al. Bipolar I affective disorder: predictors of outcome after 15 years. *J Affect Disord* [Internet]. 1998 Sep 1 [cited 2025 Jun 10];50(2–3):109–16. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0165032798000433>
119. Aydemir Ö, Uykur B, Aydemir Ö. Reliability and Validity Study of The Turkish Version of Functioning Assessment Short Test in Bipolar Disorder 2. *Turkish Journal of Psychiatry*. 2012;
120. Akinsulore A, Mapayi BM, Aloba OO, Oloniniyi I, Fatoye FO, Makanjuola ROA. Disability assessment as an outcome measure: A comparative study of Nigerian outpatients with schizophrenia and healthy control. *Ann Gen Psychiatry* [Internet]. 2015 Nov 23 [cited 2025 Jun 18];14(1):1–7. Available from: <https://link.springer.com/articles/10.1186/s12991-015-0079-6>
121. Ertuğrul A, Uluğ B. The influence of neurocognitive deficits and symptoms on disability in schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* [Internet]. 2002 Mar 1 [cited 2025 Jun 18];105(3):196–201. Available from: [/doi/pdf/10.1034/j.1600-0447.2002.1020.x](https://doi.org/10.1034/j.1600-0447.2002.1020.x)
122. Charlson FJ, Ferrari AJ, Santomauro DF, Diminic S, Stockings E, Scott JG, et al. Global Epidemiology and Burden of Schizophrenia: Findings From the Global Burden of Disease Study 2016. *Schizophr Bull* [Internet]. 2018 Oct 17 [cited 2025 Jun 19];44(6):1195–203. Available from: <https://dx.doi.org/10.1093/schbul/sby058>
123. Taşova YYY. KLOZAPİN KULLANAN VE KULLANMAYAN ŞİZOFRENİ TANILI HASTALARDA İNTİHAR RİSKİ, BİLİŞSEL FONKSİYONLAR, İŞLEVSELLİK VE İÇGÖRÜNÜN DEĞERLENDİRİLMESİ. [Sivas]: T.C. CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ; 2024.
124. Güven RÇİB. TEDAVİYE DİRENÇLİ ŞİZOFRENİ HASTALARINDA KLOZAPİN KULLANAN VE KULLANMAYANLARIN KLİNİK DEĞERLENDİRME, REMİSYON SÜRESİ, YATIŞ SIKLIĞI, İŞLEVSELLİK VE İLAÇ YAN ETKİSİ AÇISINDAN KARŞILAŞTIRILMASI. [Konya]: T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ, KONYA SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ ; 2023.
125. Keskin UAV. KLOZAPİN KULLANAN VE KULLANMAYAN ŞİZOFRENİ HASTALARINDA İŞLEVSELLİĞİN VE İŞLEVSELLİĞİ ETKİLEYEN FAKTÖRLERİN İNCELENMESİ. [Aydın]: T.C. ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ; 2018.
126. Lin CH, Lin CY, Wang HS, Lane HY. Long-term Use of Clozapine is Protective for Bone Density in Patients with Schizophrenia. *Sci Rep* [Internet]. 2019 Dec 1 [cited 2025 Jun 19];9(1):1–7. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41598-019-40691-7>
127. Gürcan G, Şevin H, ... AYTP, 2021 undefined. Common side effects and metabolic syndrome due to clozapine: relationship with the clinical variables and disability. *turkpsikiyatri.comG* Gürcan, HŞ Şevin, AEA Yağcıoğlu, S Karahan, A ErtuğrulTurk Psikiyatri Dergisi, 2021•turkpsikiyatri.com [Internet]. 2020 [cited 2025 Jun 18]; Available from: [https://turkpsikiyatri.com/PDF/C32S2/en/2TPD\\_20030\\_GURCAN\\_common%20side\\_P.pdf](https://turkpsikiyatri.com/PDF/C32S2/en/2TPD_20030_GURCAN_common%20side_P.pdf)
128. Ertekin H, Yardım Özayhan H, Yakar B, Sağlığı R, Ana H, Dalı B, et al. Şizofreni hastalarında antipsikotiklerin depresyon düzeyine etkisi: klozapine karşı diğer atipik antipsikotikler The effects of antipsychotic drugs on depression level in patients with schizophrenia: clozapine vs. other atypical antipsychotics. *Fam Pract Palliat Care*. 2016;1(2):31–4.
129. Masuda T, Misawa F, Takase M, Kane JM, Correll CU. Association With Hospitalization and All-Cause Discontinuation Among Patients With Schizophrenia on Clozapine vs Other Oral Second-Generation Antipsychotics: A Systematic Review and Meta-analysis of Cohort Studies. *JAMA*

- Psychiatry [Internet]. 2019 Oct 1 [cited 2025 Jun 18];76(10):1052–62. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamapsychiatry/fullarticle/2738765>
130. Taipale H, Mehtälä J, Tanskanen A, Tiihonen J. Comparative Effectiveness of Antipsychotic Drugs for Rehospitalization in Schizophrenia—A Nationwide Study With 20-Year Follow-up. *Schizophr Bull* [Internet]. 2018 Oct 17 [cited 2025 Jun 19];44(6):1381–7. Available from: <https://dx.doi.org/10.1093/schbul/sbx176>
131. Akamine Y, Kikuchi Y, Miura M. Effects on monotherapy and reduction of antipsychotic drugs by clozapine therapy in Japanese patients with treatment-resistant schizophrenia. *J Clin Pharm Ther* [Internet]. 2021 Oct 1 [cited 2025 Jun 18];46(5):1312–8. Available from: [/doi/pdf/10.1111/jcpt.13432](https://doi.org/10.1111/jcpt.13432)
132. Mishra BR, Agrawal K, Biswas T, Mohapatra D, Nath S, Maiti R. Comparison of Acute Followed by Maintenance ECT vs Clozapine on Psychopathology and Regional Cerebral Blood Flow in Treatment-Resistant Schizophrenia: A Randomized Controlled Trial. *Schizophr Bull* [Internet]. 2022 Jun 21 [cited 2025 Jun 19];48(4):814–25. Available from: <https://dx.doi.org/10.1093/schbul/sbac027>
133. Elif Anıl Yağcıoğlu A. Çevrimiçi Yayın Tarihi: 23.10.2020 1 Uzm., Şanlıurfa Eğitim ve Araştırma Hastanesi. *Psikiyatri Klin* [Internet]. [cited 2025 Jun 19]; Available from: <https://doi.org/10.5080/u25076>
134. Olagunju AT, Clark SR, Baune BT. Clozapine and Psychosocial Function in Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *CNS Drugs* [Internet]. 2018 Nov 1 [cited 2025 Jun 19];32(11):1011–23. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40263-018-0565-x>
135. Verma M, Grover S, Chakrabarti S. Effectiveness of clozapine on quality of life and functioning in patients with treatment-resistant schizophrenia. *Nord J Psychiatry* [Internet]. 2021 [cited 2025 Jun 19];75(2):135–44. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32915089/>
136. Alptekin K, Erkoç Ş, Göğüş AK, Kültür S, Mete L, Üçok A, et al. Disability in schizophrenia: Clinical correlates and prediction over 1-year follow-up. *Psychiatry Res* [Internet]. 2005 Jun 15 [cited 2025 Jun 18];135(2):103–11. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0165178105001009>
137. Usall J, Araya S, Ochoa S, Busquets E, Gost A, Márquez M. Gender differences in a sample of schizophrenic outpatients. *Compr Psychiatry* [Internet]. 2001 Jul 1 [cited 2025 Jun 18];42(4):301–5. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0010440X01649265>
138. Usall J, Haro JM, Ochoa S, Márquez M, Araya S. Influence of gender on social outcome in schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* [Internet]. 2002 Nov 1 [cited 2025 Jun 18];106(5):337–42. Available from: [/doi/pdf/10.1034/j.1600-0447.2002.01351.x](https://doi.org/10.1034/j.1600-0447.2002.01351.x)
139. Thorup A, Petersen L, Jeppesen P, Ohlenschläger J, Christensen T, Krarup G, et al. Gender differences in young adults with first-episode schizophrenia spectrum disorders at baseline in the Danish OPUS study. *Journal of Nervous and Mental Disease* [Internet]. 2007 May [cited 2025 Jun 18];195(5):396–405. Available from: [https://journals.lww.com/jonmd/fulltext/2007/05000/gender\\_differences\\_in\\_young\\_adults\\_with.6.aspx](https://journals.lww.com/jonmd/fulltext/2007/05000/gender_differences_in_young_adults_with.6.aspx)

140. Weissman M, Prusoff B, ... WTTJ of, 1978 undefined. Social adjustment by self-report in a community sample and in psychiatric outpatients. *journals.lww.com* [Internet]. [cited 2025 Jun 18]; Available from: [https://journals.lww.com/jonmd/abstract/1978/05000/Social\\_Adjustment\\_By\\_Self\\_Report\\_in\\_A\\_Community.2.aspx](https://journals.lww.com/jonmd/abstract/1978/05000/Social_Adjustment_By_Self_Report_in_A_Community.2.aspx)
141. Fredman L, Weissman MM, Leaf PJ, Bruce ML. Social functioning in community residents with depression and other psychiatric disorders: results of the New Haven Epidemiologic catchment area study. *J Affect Disord* [Internet]. 1988 Sep 1 [cited 2025 Jun 18];15(2):103–12. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/0165032788900778>
142. De Lisio G, Maremmani I, Perugi G, Cassano GB, Deltito J, Akiskal HS. Impairment of work and leisure in depressed outpatients: A preliminary communication. *J Affect Disord* [Internet]. 1986 Mar 1 [cited 2025 Jun 18];10(2):79–84. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/0165032786900297>
143. Reine G, Lançon C, Di Tucci S, Sapin C, Auquier P. Depression and subjective quality of life in chronic phase schizophrenic patients. *Acta Psychiatr Scand* [Internet]. 2003 Oct 1 [cited 2025 Jun 18];108(4):297–303. Available from: [/doi/pdf/10.1034/j.1600-0447.2003.00132.x](https://doi/pdf/10.1034/j.1600-0447.2003.00132.x)
144. Puranen A, Koponen M, Lähteenvuo M, Tanskanen A, Tiihonen J, Taipale H. Real-world effectiveness of antidepressant use in persons with schizophrenia: within-individual study of 61,889 subjects. *Schizophrenia* [Internet]. 2023 Dec 1 [cited 2025 Jun 21];9(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37236980/>
145. Barnes TRE, Leeson VC, Paton C, Costelloe C, Simon J, Kiss N, et al. Antidepressant Controlled Trial For Negative Symptoms In Schizophrenia (ACTIONS): a double-blind, placebo-controlled, randomised clinical trial. *Health Technol Assess (Rockv)*. 2016 Apr 19;20(29):1–46.
146. Suzuki T, Uchida H, Takeuchi H, Nakajima S, Nomura K, Tanabe A, et al. Augmentation of atypical antipsychotics with valproic acid. An open-label study for most difficult patients with schizophrenia. *Hum Psychopharmacol* [Internet]. 2009 [cited 2025 Jun 22];24(8):628–38. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19946935/>
147. Wang Y, Xia J, Helfer B, Li C, Leucht S. Valproate for schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016 Nov 24;2016(11).
148. Leucht S, Helfer B, Dold M, Kissling W, Mcgrath JJ. Lithium for schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2015 Oct 28 [cited 2025 Jun 22];2015(10). Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD003834.pub3/full>
149. Okuma T, Yamashita I, Takahashi R, Itoh H, Otsuki S, Watanabe S, et al. A double-blind study of adjunctive carbamazepine versus placebo on excited states of schizophrenic and schizoaffective disorders. *Acta Psychiatr Scand* [Internet]. 1989 [cited 2025 Jun 22];80(3):250–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2573234/>
150. Goff DC, Keefe R, Citrome L, Davy K, Krystal JH, Large C, et al. Lamotrigine as add-on therapy in schizophrenia: Results of 2 placebo-controlled trials. *J Clin Psychopharmacol* [Internet]. 2007 Dec [cited 2025 Jun 22];27(6):582–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18004124/>
151. Vayğsoğlu S, Yağcıoğlu AEA, Yağcıoğlu S, Karahan S, Karcı O, Gürel ŞC, et al. Lamotrigine augmentation in patients with schizophrenia who show partial response to clozapine

- treatment. Schizophr Res [Internet]. 2013 Jan [cited 2025 Jun 22];143(1):207–14. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23217729/>
152. Harvey PD, Friedman JI, Bowie C, Reichenberg A, McGurk SR, Parrella M, et al. Validity and stability of performance-based estimates of premorbid educational functioning in older patients with schizophrenia. J Clin Exp Neuropsychol [Internet]. 2006 Feb [cited 2025 Jun 18];28(2):178–92. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/13803390500360349>
  153. Tatlıdil EGAK. ŞİZOFRENİ TANILI HASTALARDA SEMPTOMATOLOJİDEN SOSYAL İŞLEVSELLİK ÜZERİNE ETKİSİ . [Ankara]: Türkiye Cumhuriyeti Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2008.
  154. van Liempt S, Dols A, Schouws S, Stek ML, Meesters PD. Comparison of social functioning in community-living older individuals with schizophrenia and bipolar disorder: a catchment area-based study. Int J Geriatr Psychiatry [Internet]. 2017 May 1 [cited 2025 Jun 22];32(5):532–8. Available from: [/doi/pdf/10.1002/gps.4490](https://doi/pdf/10.1002/gps.4490)
  155. Brasso C, Bellino S, Bozzatello P, Montemagni C, Rocca P. Real-life functioning and duration of illness in schizophrenia: A mediation analysis. Heliyon [Internet]. 2025 Jan 15 [cited 2025 Jun 22];11(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39958743/>
  156. Amminger GP, Henry LP, Harrigan SM, Harris MG, Alvarez-Jimenez M, Herrman H, et al. Outcome in early-onset schizophrenia revisited: Findings from the Early Psychosis Prevention and Intervention Centre long-term follow-up study. Schizophr Res [Internet]. 2011 Sep [cited 2025 Jun 22];131(1–3):112–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21741219/>
  157. Immonen J, Jääskeläinen E, Korpela H, Miettunen J. Age at onset and the outcomes of schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. Early Interv Psychiatry [Internet]. 2017 Dec 1 [cited 2025 Jun 22];11(6):453. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5724698/>
  158. Xu L, Guo Y, Cao Q, Li X, Mei T, Ma Z, et al. Predictors of outcome in early onset schizophrenia: A 10-year follow-up study. BMC Psychiatry [Internet]. 2020 Feb 14 [cited 2025 Jun 22];20(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32059664/>
  159. Tanili SB. PSİKİYATRİ KLİNİĞİNDE YATARAK TEDAVİ GÖREN ŞİZOFRENİ VE ŞİZOFRENİ.

## EKLER

### Ek 1: Sosyodemografik Veri Formu

**İsim**

**TC:**

**Yaş:**

**Cinsiyet:** K E

**Eğitim (yıl):**

**Sigara:** var yok

**Hastalık (ay):**

**İlk yatış yaşı:**

**Toplam yatış sayısı:**

**Klozapin tedavisi (son 1 yılda):** var yok

**Antidepresan tedavisi:** var yok

**DDD tedavi:** var yok

**İşlevsellik puanı:**

## **Ek 2: Olgu Rapor Formu**

**Araştırmanın Adı: Psikotik Bozukluk tanılı klozapin kullanan ve kullanmayan hastalarda sosyal işlevselliğın karşılaştırılması**

**Gönüllüyü Çalışmaya Dahil Eden/ORF dolduran Araştırmacı:**

**Araştırmaya Katılacak Gönüllü'nün**

**Adı Soyadı:**

**Çalışma Kayıt No:**

**Yaşı:**

**Cinsiyeti:**

**Eğitim Yılı:**

**Dahil Edildiğı Grup**

- Hasta Grubu**
- Kontrol Grubu**

**Araştırmaya dahil edildiğı tarih:**

**Araştırma Sonlanmadan Gönüllünün Ayrılma Nedeni:**

**Ayrılma Tarihi:**

**Araştırmada Gönüllünün kendisi/Yakını yada tıbbi dosyasından alınan hastalığı ile ilgili bilgiler:**

**Gönüllü ile araştırma için kaç kez görüşüleceğı:**

**Gönüllü telefonu:**

**Araştırma Kapsamında Gönüllüye Yapılacak İşlem**

- **Kısa İşlevsellik Değerlendirme Ölçeği**

**Kısa İşlevsellik Değerlendirme Ölçek puanı:**

**Verilerin Saklanma Koşulları:**

**Araştırma Sonlandırılma Notu:**

**Çalışma Sonlandırılma Tarihi:**

**Araştırmacı / İmza:**



### **Ek 3: KİDÖ (Kısa İşlevsellik Değerlendirme Ölçeği)**

#### **KISA İŞLEVSELLİK DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ**

**Aşağıdaki alanlar dikkate alındığında, hasta ne düzeyde zorluk yaşamaktadır?**

Hastaya işlevsellik açısından zorluk çekebileceği alanlarla ilgili sorular sorun ve aşağıdaki yanıt ölçeğine göre puan verin: (0): hiç zorlanma yok (1): çok az zorlanma, (2): orta derecede zorlanma, (3): aşırı derecede zorlanma



<b>ÖZERKLİK</b>	
1. Evde sorumluluk üstlenme	(0) (1) (2) (3)
2. Kendi başına yaşayabilme	(0) (1) (2) (3)
3. Alışveriş yapabilme	(0) (1) (2) (3)
4. Kendine bakabilme (bedensel bakım, kişisel temizlik)	(0) (1) (2) (3)
<b>MESLEKİ İŞLEVSELLİK</b>	
5. Maaşlı bir işte çalışabilme	(0) (1) (2) (3)
6. Verilen görevleri gerektiği kadar çabuk yerine getirme	(0) (1) (2) (3)
7. Eğitim aldığı meslek alanında çalışabilme	(0) (1) (2) (3)
8. Mesleki kazanımlar elde etme	(0) (1) (2) (3)
9. Kendisinden beklenen iş yükünü kaldırabilme	(0) (1) (2) (3)
<b>BİLİŞSEL İŞLEVSELLİK</b>	
10. Bir kitaba veya filme kendini verebilme	(0) (1) (2) (3)
11. Akıldan hesap yapabilme	(0) (1) (2) (3)
12. Bir problemi hakkıyla çözebilme	(0) (1) (2) (3)
13. Yeni öğrenilen isimleri hatırlayabilme	(0) (1) (2) (3)
14. Yeni bilgiler öğrenebilme	(0) (1) (2) (3)
<b>MALİ KONULAR</b>	
15. Kendi parasını idare edebilme	(0) (1) (2) (3)
16. Parasını dengeli bir şekilde harcayabilme	(0) (1) (2) (3)

<b>KİŞİLERARASI İLİŞKİLER</b>	
17. Dostluk ve arkadaşlıkları sürdürabilme	(0) (1) (2) (3)
18. Sosyal faaliyetlere katılabilme	(0) (1) (2) (3)
19. Yakınlarıyla iyi ilişkiler kurabilme	(0) (1) (2) (3)
20. Ailesiyle birlikte yaşama	(0) (1) (2) (3)
21. Tatmin edici cinsel ilişkilerinin olması	(0) (1) (2) (3)
22. İlgi duyduğu zevklerini sürdürabilme	(0) (1) (2) (3)
<b>BOŞ ZAMAN ETKİNLİKLERİ</b>	
23. Egzersiz veya spor yapma	(0) (1) (2) (3)
24. Hobilere veya kişisel ilgilere sahip olma	(0) (1) (2) (3)

## Ek 4: Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu



### BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

#### LÜTFEN DİKKATLİCE OKUYUNUZ !!!

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

#### ÇALIŞMANIN AMACI NEDİR?

Bu çalışmanın amacı halihazırda klozapin kullanan ve kullanmayan Psikotik Bozukluk tanılı hastalarda sosyal işlevsellik açısından farklılık olup olmadığının araştırılmasıdır.

#### KATILMA KOŞULLARI NEDİR?

Bu çalışmaya dahil edilebilmeniz için 18-65 yaş aralığında ve son 1 yıldır klozapin kullanıyor veya kullanmıyor olmanız gerekir.

#### NASIL BİR UYGULAMA YAPILACAKTIR?

Bu çalışmada size toplam 24 maddeden oluşan Kısa İşlevsellik Değerlendirme Ölçeği uygulanacaktır, bu uygulama yaklaşık 10 -15 dakika sürecektir.

### **SORUMLULUKLARIM NEDİR?**

Araştırma ile ilgili olarak ölçekteki sorulara son 15 gününüzü göz önüne alarak cevap vermeniz gerekmektedir.

### **KATILIMCI SAYISI NEDİR?**

Araştırmada yer alacak gönüllülerin sayısı 60'dır.

### **KATILIMIM NE KADAR SÜRECEKTİR?**

Bu araştırmada yer almanız için öngörülen süre yaklaşık 20 dakikadır.

### **ÇALIŞMAYA KATILMA İLE BEKLENEN OLASI YARAR NEDİR?**

Bu araştırmada sizin için tedavinizin seyrinin değiştirilmesi beklenmemektedir. Bu araştırmadan çıkarılan sonuçların gelecekte hastaların tedavi planlanmasında yararlı olabileceği beklenmektedir.

### **ÇALIŞMAYA KATILMA İLE BEKLENEN OLASI RİSKLER NEDİR?**

Size bu araştırmada toplam 24 maddeden oluşan Kısa İşlevsellik Değerlendirme Ölçeği uygulanacaktır. Bu ölçek tek bir görüşmede uygulanacak ve yaklaşık 10-15 dakika sürecektir. Bu ölçek uygulaması sırasında ve sonrasında herhangi bir risk veya istenmeyen yan etki beklenmemektedir.

### **ARAŞTIRMA SÜRECİNDE BİRLİKTE KULLANILMASININ SAKINCALI OLDUĞU BİLİNER İLAÇLAR/BESİNLER NELERDİR?**

Çalışma süresince birlikte kullanımının sakıncalı olduğu herhangi ilaç ve besin bulunmamaktadır.

### **HANGİ KOŞULLARDA ARAŞTIRMA DIŞI BIRAKILABİLİRİM?**

Ölçek uygulaması sırasında çalışmaya uygun kriterlere sahip olmadığınız anlaşılırsa doktorunuz sizin izniniz olmadan sizi çalışmadan çıkarabilir.

### **DİĞER TEDAVİLER NELERDİR?**

Bu çalışma kapsamında tedavinizin değişmesi planlanmamaktadır.

## **HERHANGİ BİR ZARARLANMA DURUMUNDA YÜKÜMLÜLÜK/SORUMLULUK KİMDEDİR VE NE YAPILACAKTIR?**

*Araştırmaya bağlı bir zarar söz konusu olduğunda, bu durumun tedavisi sorumlu araştırmacı tarafından yapılacak, ortaya çıkan masraflar sorumlu araştırmacı Nabi ZORLU tarafından karşılanacaktır.*

## **ARAŞTIRMA SÜRESİNCE ÇIKABİLECEK SORUNLAR İÇİN KİMİ ARAMALIYIM?**

Uygulama süresi boyunca araştırma hakkında ek bilgiler almak için ya da çalışma ile ilgili herhangi bir sorun, istenmeyen etki ya da diğer rahatsızlıklarınız için ... no.lu telefondan Dr. Nabi ZORLU'ya başvurabilirsiniz.

## **ÇALIŞMA KAPSAMINDAKİ GİDERLER KARŞILANACAK MIDIR?**

Çalışma kapsamında herhangi araştırma masrafı bulunmamaktadır.

## **ÇALIŞMAYI DESTEKLEYEN KURUM VAR MIDIR?**

Çalışmayı destekleyen kurum yoktur.

## **ÇALIŞMAYA KATILMAM NEDENİYLE HERHANGİ BİR ÖDEME YAPILACAK MIDIR?**

Bu araştırmada yer almanız nedeniyle size hiçbir ödeme yapılmayacaktır.

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

Bu araştırmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada araştırmadan ayrılabilirsiniz; reddetme veya vazgeçme durumunda bile sonraki bakımınız garanti altına alınacaktır. Araştırmacı, ölçek uygulaması sırasında çalışma için uygun kriterlere sahip olmadığınız kanısına varırsa isteğiniz dışında ancak bilginiz dahilinde sizi araştırmadan çıkarabilir. Bu durumda da sonraki bakımınız garanti altına alınacaktır.

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

## **KATILMAMA İLİŞKİN BİLGİLER KONUSUNDA GİZLİLİK SAĞLANABİLECEK MIDİR?**

Size ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve araştırma yayınlansa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir, ancak araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve

resmi makamlar gerektiğinde tıbbi bilgilerinize ulaşabilir. Siz de istediğinizde kendinize ait tıbbi bilgilere ulaşabilirsiniz.

### Çalışmaya Katılma Onayı:

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

Bu formun imzalı ve tarihli bir kopyası bana verildi.

GÖNÜLLÜNÜN		İMZASI
ADI ve SOYADI		
ADRESİ		
TEL. veya FAKS		
TARİH		

Velayet veya vesayet altında bulunanlar için veli veya vasinin		İMZASI
ADI ve SOYADI		
ADRESİ		
TEL. veya FAKS		
TARİH		

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

GEREKTİĞİ DURUMLARDA TANIK		İMZASI
ADI ve SOYADI		
GÖREVİ		
TARİH		



# ÖZGEÇMİŞ

## KİŞİSEL BİLGİLER

Adı, Soyadı : Marziya KOSE

Doğum Tarihi ve Yeri :

Medeni Durumu :

Telefon :

E-posta :

Yazışma Adresi :

## EĞİTİM

Lisans : Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi (2020)

## YABANCI DİL

Yabancı Dil: (YÖK tarafından eşdeğerliliği kabul edilen tüm yabancı dil sınavları,)

## BRANŞ YETERLİLİK SINAVLARI (BOARD SINAVI)

## İŞ DENEYİMLERİ

Yıl	Kurum	Görev
2021-2022	Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları ABD	Asistan Dr.

2022-2025

İzmir Katip Çelebi

Asistan Dr.

Üniversitesi Atatürk EAH

Ruh Sağlığı ve

Hastalıkları ABD

**YAYINLAR / BİLİMSEL ETKİNLİK**

.....

