



**T.C.  
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ  
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ  
KLİNİK SİNİR BİLİMLERİ ANA BİLİM DALI**

**ŞİZOFRENİ HASTALARINDA KLOZAPİN/NORKLOZAPİN  
SEVİYESİNİN METABOLİK YAN ETKİLER, KOGNİTİF  
FONKSİYONLAR VE İŞLEVSELLİK ÜZERİNE ETKİSİ**

Doktora Tezi

**Aytül KARABEKİROĞLU**

Danışman  
**Prof. Dr. Mustafa AYYILDIZ**

**SAMSUN**  
2023

T.C.  
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ  
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ  
SİNİR BİLİMLERİ ANA BİLİM DALI



ŞİZOFRENİ HASTALARINDA KLOZAPİN/NORKLOZAPİN  
SEVİYESİNİN METABOLİK YAN ETKİLER, KOGNİTİF  
FONKSİYONLAR VE İŞLEVSELLİK ÜZERİNE ETKİSİ

Doktora Tezi

Aytül KARABEKİROĞLU

Danışman

Prof. Dr. Mustafa AYYILDIZ

Bu çalışma Ondokuz Mayıs Üniversitesi tarafından PYO.TIP.1904.21.018 proje numarası ile desteklenmiştir.

SAMSUN  
2023

## TEZ KABUL VE ONAYI

Aytül KARABEKİROĞLU tarafından, Prof. Dr. Mustafa AYYILDIZ danışmanlığında hazırlanan “ŞİZOFRENİ HASTALARINDA KLOZAPİN/NORKLOZAPİN SEVİYESİNİN METABOLİK YAN ETKİLER, KOGNİTİF FONKSİYONLAR VE İŞLEVSELLİK ÜZERİNE ETKİSİ” başlıklı bu çalışma, jürimiz tarafından 11.8.2023 tarihinde yapılan sınav sonucunda oy birliği ile başarılı bulunarak Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

Unvanı Adı Soyadı Üniversitesi Ana Bilim/Ana Sanat Dalı	Sonuç
<b>Başkan</b> Prof. Dr. Mustafa AYYILDIZ Ondokuz Mayıs Üniversitesi Fizyoloji Ana Bilim Dalı	<input checked="" type="checkbox"/> Kabul <input type="checkbox"/> Ret
<b>Üye</b> Prof. Dr. Bahattin AVCI Ondokuz Mayıs Üniversitesi Biyokimya Ana Bilim Dalı	<input checked="" type="checkbox"/> Kabul <input type="checkbox"/> Ret
<b>Üye</b> Doç. Dr. Selçuk ÖZDİN Ondokuz Mayıs Üniversitesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı	<input checked="" type="checkbox"/> Kabul <input type="checkbox"/> Ret
<b>Üye</b> Dr. Öğr. Üyesi. Deniz DENİZ ÖZTURAN Ordu Üniversitesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı	<input checked="" type="checkbox"/> Kabul <input type="checkbox"/> Ret
<b>Üye</b> Dr. Öğr. Üyesi. Meryem Dilek ACAR Samsun Üniversitesi Fizyoloji Ana Bilim Dalı	<input checked="" type="checkbox"/> Kabul <input type="checkbox"/> Ret

Bu tez, Enstitü Yönetim Kurulunca belirlenen ve yukarıda adları yazılı jüri üyeleri tarafından uygun görülmüştür.

Prof. Dr. Ahmet TABAK  
Enstitü Müdürü

## BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK BEYANI

Hazırladığım Doktora tezinin bütün aşamalarında bilimsel etiğe ve akademik kurallara riayet ettiğimi, çalışmada doğrudan veya dolaylı olarak kullandığım her alıntıya kaynak gösterdiğimi ve yararlandığım eserlerin Kaynaklar'da gösterilenlerden oluştuğunu, her unsurun enstitü yazım kılavuzuna uygun yazıldığını ve TÜBİTAK Araştırma ve Yayın Etiği Kurulu Yönetmeliği'nin 3. bölüm 9. maddesinde belirtilen durumlara aykırı davranılmadığını taahhüt ve beyan ederim.

Etik Kurul Gerekli mi ?

Evet  (Gerekli ise ekler kısmına ekleyiniz)

Hayır

21/07/ 2023  
Aytül KARABEKİROĞLU

## TEZ ÇALIŞMASI ÖZGÜNLÜK RAPORU BEYANI

**Tez Başlığı :** ŞİZOFRENİ HASTALARINDA KLOZAPİN/NORKLOZAPİN SEVİYESİNİN METABOLİK YAN ETKİLER, KONİTİF FONKSİYONLAR VE İŞLEVSELLİK ÜZERİNE ETKİSİ

Yukarıda başlığı belirtilen tez çalışması için şahsım tarafından 06/06/2023 tarihinde intihal tespit programından alınmış olan özgünlük raporu sonucunda;

Benzerlik oranı : %18

Tek kaynak oranı : %3 çıkmıştır.

08 /06/ 2023

Prof. Dr. Mustafa AYYILDIZ

## ÖZET

### ŞİZOFRENİ HASTALARINDA KLOZAPİN/NORKLOZAPİN SEVİYESİNİN METABOLİK YAN ETKİLER, KOGNİTİF FONKSİYONLAR VE İŞLEVSELLİK ÜZERİNE ETKİSİ

Aytül KARABEKİROĞLU  
Ondokuz Mayıs Üniversitesi  
Lisansüstü Eğitim Enstitüsü  
Klinik Sinir Bilimleri Ana Bilim Dalı  
Doktora, Ağustos/2023  
Danışman: Prof. Dr. Mustafa AYYILDIZ

**Amaç:** Bu çalışmada klozapin kullanmakta olan tedaviye dirençli şizofreni hastalarının klozapin/norklozapin oranının hastaların yaşam kalitesi, bilişsel işlevleri ve metabolik parametrelerle ilişkisinin değerlendirilmesi, klozapin kullanmakta olan tedaviye dirençli şizofreni hastalarında yaşam kalitesini yordayan faktörlerin belirlenmesi amaçlanmıştır.

**Materyal ve Metot:** Çalışmamıza 30 klozapin kullanmakta olan şizofreni hastası ve metabolik parametrelerin karşılaştırılması amacı ile 30 sağlıklı kontrol dahil edilmiştir. Şizofreni hastaları ilk olarak yarı-yapılandırılmış sosyodemografik form eşliğinde değerlendirilmiş, PANSS, ŞİLÖ, SMMT, WKET, İST, R-İSÖT testleri uygulanmıştır. Hem hasta hem de kontrol grubundan açlık kan şekeri, kan yağları, leptin ve ghrelin seviyelerini değerlendirmek için venöz kan alınmıştır. Elde edilen veriler SPSS 22 programına girilerek, istatistiksel analiz yapılmıştır.

**Bulgular:** Klozapin/norklozapin oranı ile şizofreni hastalarının BKİ, metabolik parametreleri, leptin ve ghrelin düzeyleri arasında bir korelasyon saptanmamıştır ( $p>0,05$ ). Klozapin/norklozapin oranı ile hastaların ŞİLÖ ile değerlendirdiğimiz yaşam kalitesi arasında hem ŞİLÖ sosyal alanda ve ŞİLÖ toplam puan arasında bir korelasyon saptanmıştır ( $p<0,05$ ). Nörokognitif fonksiyonlar açısından değerlendirildiğinde İz Sürme Testi A arasında pozitif bir korelasyon ( $r: 0,524$ ;  $p<0,005$ ), Rey toplam 5 arasında negatif bir korelasyon ( $r: -0,411$ ;  $p <0,024$ ), Standardize Mini-Mental Test puanları arasında negatif bir korelasyon ( $r:-0,423$ ,  $p<0,005$ ) saptanmıştır. ŞİLÖ toplam puanı için yapılan Multiple Lineer Regressyon Analizinde PANSS toplam puanı, WCST Toplam Perseveratif Hata Sayısı ve Rey Yakın Bellek Puanının ŞİLÖ toplam puanı açısından yordayıcı oldukları tespit edilmiştir.

**Sonuç:** Çalışmamızda klozapin kullanmakta olan şizofreni hastalarının klozapin/norklozapin oranları ile yaşam kalitelerinin ve psikomotor hız, dikkat ve bellek fonksiyonları ile ilişkili olduğunu tespit ettik. Şizofreni hastalarında hastalığın şiddeti ve bilişsel fonksiyonların yaşam kalitesini yordadığını tespit ettik.

**Anahtar Sözcükler:** Klozapin, norklozapin, şizofreni, nörobilişsel fonksiyon, yaşam kalitesi

## ABSTRACT

### EFFECT OF CLOZAPINE/NORCLOZAPINE LEVEL ON METABOLIC SIDE-EFFECTS, COGNITIVE FUNCTIONS AND FUNCTIONALITY IN PATIENTS WITH SCHIZOPHRENIA

Aytül KARABEKİROĞLU

Ondokuz Mayıs University

Institute of Graduate Studies

Department of Clinical Neuroscience

PhD, August/2023

Supervisor: Prof. Dr. Mustafa AYYILDIZ

**Objective:** The aim of this study was to evaluate the relationship between clozapine/ norclozapine ratio and quality of life, cognitive functions, metabolic parameters and to determine the predictors of quality of life in treatment-resistant schizophrenia patients using clozapine.

**Material and Method:** Thirty schizophrenic patients using clozapine and 30 healthy controls were included in our study to compare metabolic parameters. Schizophrenia patients were first evaluated with semi-structured sociodemographic form and then PANSS, FROGS, SMMT, WCST, TMT, RAVLT tests were applied. Venous blood was taken from both the patient and control groups to evaluate metabolic parameters. The obtained data were statistically analyzed by SPSS 22 programme.

**Results:** No correlation was found between clozapine/norclozapine ratio and BMI, metabolic parameters, leptin and ghrelin levels of schizophrenia patients ( $p > 0.05$ ). A correlation was found between the clozapine/norclozapine ratio and the patients' quality of life, which was evaluated with FROGS both in the social domain and between the total FROGS scores ( $p < 0.05$ ). When the patients were evaluated in terms of neurocognitive function, a positive correlation ( $r: 0.524; p < 0.03$ ), between TMT A; a negative correlation ( $r: -0.411; p < 0.024$ ) between RAVLT total 5 and a negative correlation ( $r: -0.423, p < 0.005$ ) was found. In the Multiple Linear Regression Analysis performed for the total FROGS score, it was determined that the PANSS total score, WCST total perseverative error number and RAVLT Proximal Memory Score were predictors of FROGS total score.

**Conclusion:** In our study, we found that clozapine/norclozapine ratios are associated with quality of life, psychomotor speed, attention and memory functions of schizophrenia patients using clozapine. We also found that disease severity and cognitive functions predict quality of life in patients with schizophrenia.

**Keywords:** Clozapine, Norclozapine, Schizophrenia, Neurocognitive Functions, Quality of Life

## ÖN SÖZ VE TEŞEKKÜR

Doktora sürecim ve tez çalışmamda her açıdan desteğini yanımda hissettiğim, bilimsel kimliği ve yapıcı tutumu ile örnek aldığım, kıymetli hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. Mustafa AYYILDIZ'a,

Klinik Sinir Bilimleri Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Levent GÜNGÖR'e,

Tezimin hazırlanış sürecinde hipotezlerin olgulaştırılması sürecinde ve çalışma hayatımın her anında olduğu gibi tez sürecinde desteğini aldığım Prof Dr Ömer Böke'ye;

Hem tezin olgunlaştırılmasında hem de verilerin analizinde destek aldığım Doç Dr Selçuk Özdin'e;

Tezimde yer alan testlerin uygulanması konusunda destek aldığım Psikolog Arzu Aker'e,

Olguların kanlarının alınıp, çalışılmasında bana destek veren Uzman Dr Yeşim Civil Ürkmez ve Prof Dr Bahattin Avcı'ya,

Tezimin hazırlanış süreci, olgu alımı vb. konularda desteklerini aldığım OMÜ Ruh Sağlığı ve Hastalıkları ABD asistanlarına,

Doktora sürecine başlarken, devam ettirirken, tez sürecini tamamlarken temel motivasyon kaynağım, tıp fakültesinin ilk günlerinden beri örnek ve destek aldığım sevgili eşim Koray Karabekiroğlu'na ve başardığım her işi daha anlamlı kılan kızım Ela KARABEKİROĞLU'na ve oğlum Kuzey KARABEKİROĞLU'na teşekkürlerimi sunarım.

Aytül KARABEKİROĞLU

# İÇİNDEKİLER

TEZ KABUL VE ONAYI.....	i
BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK BEYANI .....	ii
TEZ ÇALIŞMASI ÖZGÜNLÜK RAPORU BEYANI.....	ii
ÖZET.....	iii
ABSTRACT .....	iv
ÖN SÖZ VE TEŞEKKÜR.....	v
İÇİNDEKİLER .....	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR .....	viii
TABLolar DİZİNİ .....	ix
<b>1. GİRİŞ.....</b>	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER.....</b>	<b>3</b>
2.1. Şizofreni .....	3
2.1.1. Şizofreni Tanımı .....	3
2.1.2. Şizofreni'nin Tanı Ölçütleri.....	3
2.1.3. Şizofreni'nin Epidemiolojisi.....	4
2.1.4. Şizofreni'nin Etiyolojisi.....	5
2.1.4.1. Genetik Etmenler .....	5
2.1.4.2. Nörogörüntüleme Bulguları .....	6
2.1.4.3. Nörogelişimsel Bulgular .....	7
2.1.4.4. Şizofreninin Biyokimyası .....	8
2.1.5. Şizofreni Tedavisi .....	9
2.1.5.1. İlaç Tedavileri .....	9
2.1.5.2. Psikolojik Tedaviler .....	10
2.2. Şizofreni Hastalarında Nörokognitif Fonksiyonlar .....	11
2.2.1. Şizofreni ve Bilişsel İşlev Bozuklukları .....	11
2.2.2. Bilişsel İşlev Bozuklukları ve Psikososyal İşlevsellik İlişkisi.....	13
2.2.3. Şizofreni Hastalarında Bilişsel Bozukluğun Tedavisi .....	13
2.3. Klozapin .....	14
2.3.1. Tarihçesi .....	14
2.3.2. Farmakodinamik Özellikleri .....	15
2.3.3. Farmakokinetik Özellikleri .....	16
2.3.3.1. Norklozapin.....	16
2.3.4. Şizofreni Hastalarında Klozapin Kullanımı.....	17
2.3.5. Yan Etkileri.....	17
2.4. Klozapin/Norklozapin Oranının Şizofreni Hastalarının Bilişsel İşlevler Üzerine Etkisi .....	18
2.5. Klozapin/Norklozapin Oranının Şizofreni Hastalarının Metabolik Parametreleri Üzerine Etkisi.....	19
2.5.1. Klozapin Kullanımının Leptin ve Ghrelin Düzeylerine Etkisi .....	20
2.5.1.1. Ghrelin .....	20
2.5.1.2. Leptin .....	21
2.5.1.3. Antipsikotik Kullanımının Leptin ve Ghrelin Düzeylerine Etkisi ....	21
2.5.1.4. Klozapin kullanımının Leptin ve Ghrelin Düzeylerine Etkisi .....	22
2.6. Çalışmanın Hipotezleri.....	23
<b>3. MATERYAL VE METOT.....</b>	<b>24</b>
3.1. Çalışma Grubu.....	24
3.2. Çalışmaya Kabul Edilme Ölçütleri.....	24
3.3. Çalışmaya Kabul Edilmeme Ölçütleri.....	24

3.4. Çalışmada Kullanılan Form ve Ölçekler .....	24
3.4.1. Sosyodemografik ve Klinik Bilgi Formu .....	24
3.4.2. Pozitif ve Negatif Belirti Ölçeği: .....	25
3.4.3. Şizofreni Hastalarında İşlevsel İyileşme Ölçeği .....	25
3.4.4. Nörobilişsel Testler:.....	26
3.4.4.1. Wisconsin Kart Eşleme Testi (WKET):.....	26
3.4.4.2. İz Sürme Testi (İST): .....	27
3.4.4.3. Rey İşitsel Sözel Öğrenme ve Bellek Testi (R-İSÖT): .....	27
3.5. Laboratuvar Parametreleri .....	28
3.5.1. Human Leptin Düzeylerinin Değerlendirilmesi .....	28
3.5.2. Human Ghrelin Düzeylerinin Değerlendirilmesi.....	29
3.6. Verilerin İstatistiksel Analizi.....	29
3.7. Etik Onay .....	30
<b>4. BULGULAR.....</b>	<b>31</b>
4.1. Şizofreni Hastalarının Sosyodemografik Özellikleri.....	31
4.2. Şizofreni Hastalarının Klinik Özellikleri.....	32
4.3. Şizofreni Hastalarının Nörokognitif Test Puanları.....	33
4.4. Şizofreni Hastalarının Beden- Kitle Endeksi, Yaş ve Cinsiyet Açısından Kontrol Grubu İle Karşılaştırılması.....	34
4.5. Şizofreni Hastalarının Metabolik Parametrelerinin Kontrol Grubu İle Karşılaştırılması.....	34
4.6. Klozapin/Norklozapin Oranının Şizofreni Hastalarının PANSS, ŞİLÖ ve Mini-Mental Test Puanları ile Korelasyonu .....	35
4.7. Klozapin/Norklozapin Oranının Şizofreni Hastalarının Nöropsikolojik Test Puanları ile Korelasyonu .....	36
4.8. Klozapin/Norklozapin Oranının Şizofreni Hastalarının Metabolik Parametreleri ile Korelasyonu .....	37
4.9. Şizofreni Hastalarında İşlevselliği Yordayan Faktörler .....	37
<b>5. TARTIŞMA.....</b>	<b>39</b>
5.1. Klozapin Kullanmakta Olan Tedaviye Dirençli Şizofreni Hastalarının Klozapin/Norklozapin Oranı İle Bilişsel İşlevler Arasındaki İlişki .....	39
5.2. Klozapin Kullanmakta Olan Tedaviye Dirençli Şizofreni Hastalarının Klozapin/Norklozapin Oranının Metabolik Parametreler İle İlişkisi .....	40
5.3. Klozapin Kullanmakta Olan Tedaviye Dirençli Şizofreni Hastalarının Klozapin/Norklozapin Oranının Günlük İşlevsellik Düzeyleri Arasındaki İlişki ..	41
5.4. Klozapin Kullanmakta Olan Tedaviye Dirençli Şizofreni Hastalarında Yaşam Kalitesini Yordayan Faktörler .....	42
<b>6. SONUÇ .....</b>	<b>43</b>
<b>KAYNAKLAR .....</b>	<b>44</b>
<b>EKLER.....</b>	<b>56</b>
Ek1. Etik Kurul Kararı .....	56
Ek 2. Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği .....	57
<b>ÖZ GEÇMİŞ.....</b>	<b>76</b>

## SİMGELER VE KISALTMALAR

APA	: Amerikan Psikiyatri Birliği
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
D	: Dopamin
DSM-V	: Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
FDA	: Food Drug Administration
FROGS	: Functional Remission of General Schizophrenia Scale
GABA	: Gama aminobütirik asit
GWAS	: Genom Boyu İlişkilendirme Çalışması
ICD-10	: Uluslararası Hastalık Sınıflandırması 10
İST	: İz Sürme Testi
LSD	: Liserjik Asit Dietilamid
MSS	: Merkezi Sinir Sistemi
MATRICES	: Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia
NAA	: N-Asetil Aspartat
NMDA	: N-metil-D-aspartat
PANNS	: Pozitif ve Negatif Belirti Ölçeği
R-İSÖT	: Rey İşitsel ve Sözel Öğrenme ve Bellek Testi
RAVLT	: Rey Auditory-Verbal Learning Test
SMMT	: Standardize Mini Mental Test
SN	: Substansia Nigra
ŞİLÖ	: Şizofreni Hastalarında İşlevsel İyileşme Ölçeği
TMT	: Trail Making Test
VTA	: Ventral Tegmental Alan
WKET	: Wisconsin Kart Eşleme Testi

## TABLolar DİZİNİ

Tablo 4.1. Şizofreni Tanısı Olan Kişilerin Demografik Özellikleri.....	31
Tablo 4.2. Şizofreni Tanısı Olan Kişilerin Klinik Özellikleri.....	32
Tablo 4.3. Şizofreni Hastalarının Nörokognitif Test Puanları .....	33
Tablo 4.4. Şizofreni hastalarının beden kitle endeksi, yaş ve cinsiyet açısından kontrol grubu ile karşılaştırılması .....	34
Tablo 4.5. Şizofreni Hastalarının Metabolik Parametlerinin Kontrol Grubu ile Karşılaştırılması.....	34
Tablo 4.6. Klozapin/Norklozapin Oranının Şizofreni Hastalarının PANSS, ŞİLÖ ve Mini-Mental Test Puanları ile Korelasyonu .....	35
Tablo 4.7. Klozapin/Norklozapin Oranının Şizofreni Hastalarının Nöropsikolojik Test Puanları ile Korelasyonu .....	36
Tablo 4.8. Klozapin/norklozapin Oranının Metabolik Parametreler ile Korelasyonu .....	37
Tablo 4.9. ŞİLÖ Toplam Puanı ile ilişkili değişkenleri tespit etmeye yönelik regresyon analizi sonuçları.....	38

# 1. GİRİŞ

Şizofreni çok sayıda ruhsal belirtinin birlikte görülmesi ile oluşan bir bozukluktur. Şizofreni kişinin okul başarısını, iş bulma, çalışmayı sürdürebilme ve sosyal ilişki kurma becerilerini oldukça olumsuz etkilemektedir. Şizofreni hastalarının ancak %20-35'inde iyi yanıt gözlemlendiği, buna karşılık % 40-55'inde tedaviye rağmen belirtilerin önemli ölçüde sürdüğü ve yaşam kalitesinin düşük olduğu, hastaların en az % 10'unun ise tamamen kalıcı bir biçimde yeti yitimi gösterdiği bildirilmektedir (Helgason, 1990; Breier et al., 1991; Hegarty et al., 1994). Tedaviye dirençli şizofreni hastalarında tedavi etkinliği en iyi kanıtlanmış antipsikotik ilaç klozapindir. Kane vd. 1988 tarihli çalışmasından bu yana klozapin tedaviye dirençli şizofreni hastalarında altın standart olmayı sürdürmektedir (Kane et al., 1988). Klozapinin tedaviye dirençli hastalarda üstünlüğü çeşitli kontrollü çalışmalar ve metaanalizlerde gösterilmiştir (Laucht et al., 2009). Uygun dozda ve sürede kullanılan iki antipsikotik ilaca rağmen tedaviye yanıt elde edilemeyen durumlarda klozapine geçilmesi önerilmektedir (Buchanan et al., 2010; Hasan vd., 2012).

Şizofreni hastalarında görülen kognitif işlev bozukluklarının hastalığın pozitif ve negatif semptomları gibi en önemli özelliklerinden biri olduğu bilinmektedir. Bilişsel bozukluklar, hastalığın diğer belirtilerine göre psikososyal işlevsellikle daha fazla ilişkilidir. Bu nedenle kognitif işlevlerin şizofreni hastaların hem değerlendirilmesi hem de bilişsel işlevleri güçlendirecek müdahale yöntemlerinin artırılması şizofreni hastalarının tedavisi için çok önemlidir. Tedaviye dirençli şizofreni tedavisinde ilk sıra tedavi olan tanımlanan klozapinin, pozitif belirtiler üzerindeki olumlu etkisi çok net bir şekilde ispatlanmışken bilişsel fonksiyonlar üzerindeki etkisini değerlendiren çalışmaların sonuçları tutarsızdır. Teorik olarak klozapinin bilişsel fonksiyonlar üzerindeki etkisini 5HT<sub>6</sub> reseptörleri üzerinde antagonist özelliğinden kaynaklanması gerekir. 5HT<sub>6</sub> reseptör antagonizmasının hayvan çalışmalarında prokognitif etkileri gösterilmiştir. Bu etkinin frontal korteks üzerinde dopaminerjik transmisyonu artırarak ve hipokampusta kolinerjik efflux'i artırarak sağlandığı belirtilmektedir (Schirazi-Southall et al., 2002; Lameh et al., 2015). Ancak klinik çalışmalar bu verileri destekler nitelikte değildir. Klozapinin bilişsel fonksiyonlar üzerindeki etkisi ile ilgili çalışmaların tutarsızlığı klozapinin CYP1A2 üzerinden metabolize olması ile ortaya çıkan Norklozapin ile ilişki

olduğunu belirten çalışmalar vardır (Weiner et al., 2004). Norklozapinin ve klozapinin kolinerjik sistem üzerinde birbirine zıt etkileri bulunmaktadır. Klozapin M1, M3 ve M5 reseptörleri üzerinde antagonist etkiye sahiptir ve bu etkisi nedeni ile bilişsel fonksiyonları olumsuz etkilemesi beklenmektedir. Norklozapin ise aynı reseptörler üzerinde parsiyel agonist etkiye sahiptir ve bilişsel fonksiyonları olumlu etkilemesi beklenmektedir (Raji et al., 2015). Carceller- Sindreu vd., (2014) yaptıkları bir çalışmada tedaviye dirençli şizofreni hastalarında bilişsel fonksiyon ile klozapin düzeyi arasında bir ilişki bulamamışlardır. Bu durumu aynı klozapin kan seviyesinde bile klozapin/norklozapin oranının %20-% 150 arasında değiştiğinin gösterilmesi ile açıklamışlardır (Bondersson and Lindstorm, 1988). Klozapin/norklozapin oranı ile çalışan bellek, dikkat ve yürütücü fonksiyonlar gibi bilişsel fonksiyonlar arasında negatif ilişki olduğunu gösteren çalışmalar bulunmakla birlikte bu çalışmalar netlik kazanmamıştır (Raji et al., 2015; Raji et al., 2010, Weiner et al., 2004). Klozapin/norklozapin oranının şizofreni hastalarının günlük işlevsellikleri üzerine etkisi bilinmemektedir.

Klozapin kilo alımı, metabolik sendrom, tip 2 diyabet ve hiperlipidemi gibi metabolik yan etkilere neden olmaktadır (Newcomer, 2007; Rummel-Kluge et al., 2010; Stroup et al., 2016). Klozapin CYP1A2 enzimi aracılığı ile norklozapine metabolize olmaktadır. Norklozapinin PC12 kültür hücrelerinde yapılan çalışmalarda daha sitotoksik olduğu gösterilmiştir (Dwyer et al., 2003). Fluvoksamin CYP1A2 üzerindeki inhibitör etkisi aracılığı ile Klozapin/norklozapin oranını artırmaktadır (Olesen and Linnet, 2000). Lue vd., (2004) klozapine fluvoksamin eklenmesinin kilo alımı ve metabolik anormallikler üzerine olumlu etkisi olduğunu göstermişlerdir. Bu etkinin fluvoksaminin klozapin/norklozapin oranını artırarak gerçekleştiği düşünülmektedir. Ancak norklozapinin'nin metabolik parametreler üzerindeki etkisi henüz netlik kazanmamıştır.

Çalışmamızda klozapin kullanmakta olan şizofreni hastalarında klozapin/norklozapin oranının hastaların bilişsel işlevleri, metabolik parametreleri ve günlük işlevsellikleri üzerindeki etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. Şizofreni**

#### **2.1.1. Şizofreni Tanımı**

Şizofreni varsanı ve/veya sanruların sıklıkla görülmesiyle karakterize, dil kullanımı, motor davranışlar, irade ile davranışlarını yönlendirme, duygulanım gibi birçok merkezi sinir sistemi işlevindeki belirtilerle tanımlanan bir klinik sendromdur (Atbaşoğlu, 2018). Kişinin alışılmış olan algılama ve düşünme biçimlerine yabancılaşması, kendini toplumdaki soyutlayarak iç dünyasına kapanması, işlevsellik düzeyi ve uyum becerilerinin belirgin biçimde bozulması ile karakterizedir ve kronik seyri içinde sıklıkla alevlenmelerle kendini gösterir (Söğütü vd., 2017). Şizofreni, her ne kadar psikozun belirleyici olduğu bozuklukların bir prototipi olarak tanımlansa da toplum genelinde psikoz, bir süreklilik içinde dağılım gösterir. Bu nedenle gerek Amerikan Psikiyatri Birliği (APA) gerekse Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) sınıflandırmalarını “Şizofreni Yelpazesi ve Diğer Psikotik Bozukluklar” adıyla yapmaktadırlar (Kırlı ve Binbay, 2018). Günümüzde şizofreninin sadece psikotik belirti ve bulgulardan ibaret olmayan, başta beyin işlevi bozukluğu olmak üzere bedenin diğer bölümlerinde de kendini gösteren nörogelişimsel bir bozukluk olduğuna vurgu yapılmaktadır.

Şizofreni temel olarak çok çeşitli ruhsal belirtilerin birlikte görülmesi ile ortaya çıkan bir bozukluktur. Hiçbir klinik bulgu şizofreni için patognomik olmamakla birlikte, şizofrenide görülen her belirti ve bulgu da başka psikiyatrik bozuklukta da görülebilir. Şizofreni için tanımlanmış özgü herhangi bir laboratuvar bulgusu ya da yapısal beyin değişikliği de yoktur.

#### **2.1.2. Şizofreni'nin Tanı Ölçütleri**

Şizofreni tanısını koymak için kullanılan ölçütler ve tanımlamalar yıllar boyunca değişiklik göstermiştir. Zamanla kullanılan farklı tanı koyma sistemleri çeşitli etmenlerden etkilenmiş ve tanı koyma yolunda önemli değişiklik getirmiştir. Bu etmenler içinde belirtilerin sayı ve türü, belirtilerin kısa ve uzunlamasına gidiş özellikleri, hastalığın kesitsel ve uzunlamasına gidişinin değerlendirilmesi, negatif belirtilerinin dahil edilip edilmemesi yer almaktadır (Erol ve Kılıçaslan, 2018).

Şizofreni tanısı oluşturmak için ortak bir noktaya varabilmek adına sınıflandırılma sistemleri oluşturulmuştur. Günümüzde DSM-V ve ICD-10 uyarlamaları kullanılmaktadır. DSM-5'te şizofreni akut dönemindeki belirtiler ve

süre ölçütü ile tanımlanır. DSM-5'e göre şizofreni tanısı koymak için, akut dönem belirtilerinin en az ikisinin bir ay boyunca bulunduğu (başarı ile tedavi edilmemiş ise) ve bu belirtilerin bulunmadığı zamanlarda da prodromal ya da rezidüel belirtiler gibi bozukluğun süregiden semptomlarının saptandığı toplam altı aylık hastalık süresi gereklidir. Aynı zamanda hastalığın başlama zamanından itibaren sosyal ve mesleki işlevselliğin beklenen düzeyin altında kalması kriteri vardır.

DSM-5'te süre ve işlev bozukluklarına ICD-10'a göre daha fazla vurgu yapılmaktadır. Ayrıca Scheider belirtilerine ve bizar sanrılara verilen önem DSM-5'te ortadan kaldırılmış ve bu belirtilerin tek başına varlığının tanı koydurucu gücü ortadan kaldırılmıştır. Tanı için bu iki maddeden en az birinin "sanrı, varsanı ve dağınık konuşma" olması koşulu vardır. Negatif belirtiler içinde duygudurum dışavurumunda azalma ve istençte azalma vardır.

ICD-10'da ise prodrom belirtilerinin olmadığı bir aylık hastalık süresi şizofreni tanısı için yeterlidir. ICD-10'da birinci sıra Schneider belirtileri kendi düşüncelerinin yüksek sesle söylendiğini işitme, komut veren sesler biçiminde işitme varsanı, somatik halüsinasyonlar, düşünce çalınması ya da düşünce sokulması, düşüncelerin okunması ya da yayınlanması, duygu ve düşüncelerin dış güçlerce etkilenip denetlendiği sanrıları, sanrısız algılama olarak tanımlanmıştır.

### **2.1.3. Şizofreni'nin Epidemiolojisi**

Genel toplumda psikoz bir süreklilik içinde dağılım gösterir. Bu nedenle de epidemiolojisi de eşik altı, gelip geçici psikotik yaşantılardan şizofreni gibi klinik sendromlara uzanır (van Os et al., 2005). Yardım arayışına neden olsun olmasın, psikiyatrik bir tablonun parçası olsun ya da olmasın, kısa süreliğine bir kez yaşansın ya da uzun süre devam etsin tüm psikoz durumları psikotik yaşantı olarak tanımlanmaktadır. Yardım arayışına neden olan ve bir psikiyatrik bozuklukla ilişkili olabilecek psikotik yaşantılar ise psikotik belirtiler olarak tanımlanmaktadır (van Os et al., 2009).

Yıllar boyunca psikotik bozukluklar söz konusu olduğunda sadece şizofreni yaygınlığı üzerinde durulmuş ve şizofreninin yaşam boyu yaygınlığının, tüm toplumlarda görülme oranı'nın % 1 olduğu belirtilmiştir (Kırlı ve Binbay, 2018). Ancak son on yıl içinde yapılan çalışmalar şizofreni yaygınlığının bütün topluluklarda aynı olmadığını ve toplulukların özelliklerine göre geniş bir aralıkta dağılım gösterdiğini bildirmektedir (McGrath et al., 2008). Farklı ülkelerde yapılan

yaygınlık araştırmalarının sonuçlarını derleyen sistematik bir gözden geçirme şizofreni için nokta yaygınlık ortancasını 4,6/1000 kişi olarak bildirmiştir ( Saha et al., 2005). Yaşam boyu hastalanma riskini ise %0,7 olarak bildirmiştir (Sahav et al., 2005). 1990 sonrası yapılan yaygınlık araştırmalarını gözden geçiren bir araştırmada yaşam boyu yaygınlık ortancasını 4,8/1000 kişi olarak bildirmiştir (Simeone et al., 2015). Türkiye’de yapılan kesitsel epidemiyolojik araştırmalarda saptanan şizofreni yaygınlıklarının ortalaması ise 8,9/1000 kişidir (Binbay vd., 2011). İzmir kent merkezinde şizofreni yaşam boyu yaygınlığı 7,4/1000 kişi olarak saptanmıştır (Binbay vd., 2012a). Sinop ilinde tanımlı bir alandaki sağlık kayıtlarına bağlı olarak ise şizofreni yaygınlığı 3,6/1000 kişi olarak bildirilmiştir (Binbay vd., 2016). Bu oranlar göz önüne alınırsa Türkiye’de yaklaşık olarak 480000 şizofreni tanısı almış birey olduğu düşünülebilir (Kırlı ve Binbay, 2018).

Şizofreni sıklığı da aynı yaygınlığı gibi geniş sayılabilecek bir spekturumda bildirilmektedir ( McGrath et al., 2008). Şizofreni veya diğer psikotik bozuklukların sıklığını kesitsel olarak belirlemenin imkanı yoktur. Sıklık oranının saptanması için bir toplumu en az bir süre (en azından bir yıl) izlemek gereklidir. Değişik ülkelerde yapılan araştırmaların sistematik gözden geçirmesi şizofreni yıllık sıklığını 15,2/100000 kişi olarak bildirmiştir (McGrath et al., 2004). Psikotik belirtilerin görüldüğu diğer psikiyatrik bozukluklar göz önüne alındığında bu oran 32/100000 kişi olmaktadır (Kirkbride et al., 2012). Batı Avrupa’da yaşayan Türkiye kökenli göçmenlerle yapılan bir çalışmada ise tüm psikotik bozuklukların yıllık sıklığı 38,5-44,9/100000 kişi arasında değiştiği bulunmuştur ( Binbay vd., 2012b).

#### **2.1.4. Şizofreni’nin Etiyolojisi**

##### **2.1.4.1. Genetik Etmenler**

Şizofreni etiyolojisi ile ilgili bilgimiz son yıllarda artmış olsa da, halen klinik uygulamaya katkı sağlayacak çarpıcı gelişmeler henüz gerçekleşmemiştir. Etiyoloji ile ilgili olan gelişmelerden en önemlisi genetik çalışmalardır. Kraepelin, şizofreni hastalarının ailelerinde şizofreni hastalığının daha sık görüldüğünü bildirmiştir. Bu gözlem 1960’lı yıllardan başlayarak yapılmış aile, ikiz ve evlat edinme çalışmaları ile ortaya konmuştur (Cardno and Gottesman, 2000; Ingraham and Kety, 2000). Çalışmaların desenlerinde ve sonuçlarında farklılık olsa da çalışmalarda tutarlı olarak şizofreni aktarımında genetiğin önemli bir rolü olduğu gösterilmektedir. Şizofreni hastalarının kardeşleri topluma göre 8-10 kat artmış hastalık riskine sahiptirler (Saka,

2018). Danimarka ulusal kayıtlarının kullanıldığı çalışmada her iki ebeveyn şizofreni olduğunda şizofreni görülme riskinin % 27,3 olduğu, tanı olarak şizofreni spektrum bozuklukları katıldığında ise bu oranının % 39,2'ye çıktığı bildirilmiştir (Gottesman et al., 2010). Çift yumurta ikizlerinde eş hastalanma oranı % 6-10 iken tek yumurta ikizlerinde eş hastalanma oranının % 40-50 olduğu belirtilmektedir. Bu oranlar şizofreni oluşumunda genetik faktörlerin oluşumuna işaret etmektedir. Tek yumurta ikizlerinde genetik materyal aynı olmasına rağmen eş hastalanma oranının % 100 olmaması şizofreni oluşumunda sadece genetik etmenlerin değil çevresel etkilerin de önemini göstermektedir ( Merinkangas and Karayiorgou, 2015). 37000 şizofreni hastası ile yapılan genom boyu ilişkilendirme çalışmasında 108 birbirinden farklı genomik risk grubu tespit edilmiştir; bu grupta bulunan hedef genler arasında tedavi için hedef olabilecek genlerin glutamaterjik sinir iletiminde görevli genler, nöronal kalsiyum iletimi ve genel sinaptik iletim genleri tespit edilmiştir (Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomic Consortium, 2014).

Şizofreni hastalarında epigenetik değişiklikler, DNA metilasyonu, kromatin modifikasyonu veya kodlama yapmayan RNA üzerinden etkileri ile hücrenin gen ifadesini değiştirerek şizofreni riski üzerindeki genetik, gelişimsel ve çevresel etkilerine aracılık ediyor olabilir. Böylelikle Genom Boyu İlişkilendirme Çalışmaları (GWAS) bulgularının netleştirilmesinde, gerek gen ifadesi ile birleştirilerek hastalık patolojisinin mekaniğinin anlaşılmasında faydalı olabilir (Saka, 2018).

#### **2.1.4.2. Nörogörüntüleme Bulguları**

Yapısal ve işlevsel görüntüleme çalışmaları şizofreni hastalarındaki gerek bilişsel, gerek emosyonel gerekse de davranışsal bozulmaların nöral izdüşümlerinin, nörotransmitter düzeyindeki değişimlerinin açıklanmasında rol oynamaktadır (Meyer-Lindenberg, 2010). Yapısal görüntüleme çalışmaları şizofrenide kortikal bölgede gri maddede hacim azalması olduğunu belirtmektedir. Özellikle hipokampus, para-hipokampus, frontal korteks, amigdala, singulat giruslar, bilateral insular korteksle, talamusta gri madde hacim ve konsantrasyonunda azalmalar bildirilmektedir (Sigmundsson et al., 2001; Özdemir vd., 2012; Anderson et al., 2002). Şizofreni hastalarında tespit edilen bir diğer bulgu lateral ventriküllerde genişlemedir (De Peri et al., 2012). Uzunlamasına çalışmalarda bu genişlemenin ilerleyici doğada olduğu bildirilmektedir (Olabi et al., 2011). Şizofreni bir sendromdur ve birçok farklı klinik bulgu aynı hastalık başlığı altında

tanımlanmaktadır. Bu durum nörogörüntüleme çalışmalarından elde edilen bulguların yorumlanmasını güçleştirmektedir (Polat ve Gönül, 2018). Negatif belirtilerin hakim olduğu şizofreni hastalarında yapılan beyin görüntüleme çalışmasında dorsolateral prefrontal korteks ve temporal girus gri madde hacimleri negatif belirtileri olmayan hastalarda negatif belirtileri olan hastalara göre daha küçük bulunmuştur (Özdemir vd., 2012). İşitsel varsanıları ön planda olan hastalarla yapılan bir çalışmaların metanalizinde ise varsanıların ağırlığı ile sağ ve sol temporal gri madde hacmindeki azalma ilişkilendirilmiştir (Modinos et al., 2013). Emosyon regülasyonunda bozukluk olan şizofreni hastaları ile yapılan bir araştırmada olumlu olmayan emosyonları yeniden değerlendirme esnasında prefrontal korteks, insula, orta temporal girus, kaudat ve talamusta azalmış aktivasyon tespit edilmiştir (van der Meer et al., 2014). Emosyon kontrolünün değerlendirildiği başka bir çalışmada ise olumsuz emosyonların kontrolü ile ilgili bir görev esnasında hastalarda dorsolateral prefrontal korteks aktivitesinin azaldığı tespit edilmiştir (Tully et al., 2014). Şizofreni hastalarında yapılan MR Spektroskopi çalışmasında özellikle frontal ve temporal alanlar olmak üzere çok sayıda kortikal ve limbik bölgede N-asetil aspartat (NAA) konsantasyonunda azalma tespit edilmiştir. NAA düzeyindeki düşme nöronal hasarı göstermektedir (Abou-Saleh, 2006). Şizofreni hastalarında yapılan PET çalışmalarında dopaminerjik reseptörlerinin işleyişi ve hastalarda artmış dopamin salınımı saptanmıştır (Abou-Saleh, 2006). Bu bulgu şizofreni etiolojisinde en çok konuşulan dopamin hipotezini desteklemektedir.

#### **2.1.4.3. Nörogelişimsel Bulgular**

Şizofrenide ventriküler genişleme ve kortikal atrofi görülmektedir. Bu bulguların ve işlevsel anormalliklerin hastalığın ilk atağında da var olması, dejeneratif süreç göstergesi olan gliozisin de şizofreni hastalarında olmayışı, hastalığın oluşumunda nörogelişimsel süreçlerin etkili olduğu hipotezini desteklemektedir (Akgül ve Alptekin, 2018). Şizofrenide sinir hücrelerinin kortikal bölgenin yüzeyine dek gidememiş olması ve korteksin derin katmanlarında yoğunlaşmış olması, gelişimsel bozukluğun kortikal yapıların şekillendiği 3-6. aylar arasındaki sinir hücreleri göçü sırasında oluştuğunu göstermektedir. Sinir hücre göçü sırasında yetmezlik özellikle prefrontal korteks ile diğer beyin bölgeleri arasında yeterli ve işlevsel sinaptik bağlantıların gelişmesini önlemektedir. Kortikal nöronlarda bulunan NADPH-d enzim düzeyinin prefrontal korteksin yüzeyinde azalmış, derin

kortikal yapılarda artmış olması ve talamokortikal projeksiyon nöronlarında görülen parvoalbuminin azalması şizofrenide sinir hücresinin ve beynin gelişmesinde bir yetersizlik olduğu görüşünü desteklemektedir (Akgül ve Alptekin, 2018). Ancak tüm bu bilgilere rağmen şizofreninin neden geç ergenlikte ortaya çıktığı sorusu net olarak açıklanamamaktadır. Prefrontal kortikal bölgenin mezolimbik projeksiyon nöronları üzerinde inhibitör etkisi bulunmaktadır. Ergenlik döneminde mezolimbik dopaminerjik aktivitede artış saptanmaktadır. Normal bir gelişim sürecinde bu artmış mezolimbik dopaminerjik ativite prefrontal korteks tarafından düzene sokulmaktadır. Prefrontal kortikal bir yetersizliğin varlığında bu düzenlemenin gerçekleşmeyeceği düşünülebilir. Şizofreni oluşumunda nörogelişimsel süreçlerin netleştirilmesi anne karnında erken beyin gelişimi sırasında fetal beyin gelişimini kontrol eden genetik süreçlerin saptanması ile mümkün olacaktır. Böylece hastalığın nedeninin anlaşılması, şizofreni geliştirmeye aday kişilerin saptanması ve etkin tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi sağlanacaktır.

#### **2.1.4.4. Şizofreninin Biyokimyası**

Birçok nörotransmitterin şizofreni etiyolojisinde oldukça önemli olduğu bilinmektedir. Son zamanlarda farklı klinik görünümünün sorumlusu olarak farklı nörotransmitterler ortaya atılmıştır. Özellikle şizofreni tedavisinde nörokimyasal teorilerin ayrı bir önemi bulunmaktadır. Dopamin-2 reseptörlerini bloke eden antipsikotik ilaçların şizofreni tedavisinde etkin olması dopaminin şizofreni belirtilerinin oluşumundan sorumlu olduğu düşüncesini ortaya çıkarmıştır. Yapılan araştırmalarda şizofreni hastalarının serum, idrar ve BOS'ta dopamin metabolitleri sağlıklılara göre daha yüksek saptanmıştır. Dopamin merkezi sinir sisteminde 4 ana yolda etkilidir. Bu yollar; nigrostriatal yolak, mezolimbik yolak, mezokortikal yolak ve tuberoinfundubular yolaktır. Bu yollardan mezolimbik yolağın şizofreninin pozitif belirtilerinden sorumlu olduğu, mezokortikal yolağın ise şizofreninin negatif belirtilerinden sorumlu olduğu ifade edilmektedir. Prefrontal kortikal bölgedeki aktivite azalmasının şizofreni hastalarında negatif belirtilerde artış işlevsel beyin görüntüleme çalışmalarında gösterilmiştir (Howes ve Kapur, 2009). Şizofrenide serotonin etkisi ise serotonerjik etkinliği bilinen LSD ( Liserjik asit dietilamid)'nin halüsinojen etkilerinin görülmesi sonucu ortaya çıkmıştır. Seronerjik sistem üzerinde etkili olan yeni kuşak antipsikotiklerin şizofreni tedavisinde kullanılmaya başlanması ile bu ilişki daha çok çalışılmaya başlanmıştır. Şizofreni belirtilerini anlamada serotonin ve dopamin sistemleri arasındaki ilişkinin anlaşılması önemlidir. Ventral

Tegmental Alan (VTA) ve Substansia Nigra (SN)'daki 5HT<sub>2</sub> reseptörlerince düzenlenen rafe uyarımı, dopamin nöronlarının aktivitesi inhibe olmaktadır. Serotonin antagonisti etkisi olan ritanserin; VTA ve SN nöronlarında ani bir ateşlenme meydana getirir. Bu durum VTA ve SN'in, 5-HT nöronları tarafından tonik inhibisyon altında olduğunu işaret etmektedir. Şizofrenideki negatif belirtiler, orta beyin bölgesinden kortekse projekte olan dopamin nöronlarının 5-HT<sub>2</sub> reseptörlerinin bloke edilmesi sonucu aktifleşmesiyle azalabilir. VTA'da serotonerjik tonusun artması, glutamaterjik sistem gibi diğer nörotransmitter sistemlerinin dopamin nöronları üzerinde baskılayıcı etkilerinden koruyarak şizofrenideki negatif belirtilerde iyileşme sağlayabilir (Akgül ve Alptekin, 2018). Glutamat Merkezi Sinir Sistemi (MSS)'inde tüm nörotransmitterlerle ilişki içindedir. Tüm nöronları uyarabilir. Kortikal piramidal nöronlardan beyin sapına doğru oluşturduğu projeksiyonlar sayesinde VTA ve SN'da dopaminerjik sistemi, rafe nukleusunda serotonerjik sistemi ve lokus seruleusta noradrenerjik sistemi kontrol eder (Stahl, 2015).

### **2.1.5. Şizofreni Tedavisi**

Şizofreni hastaları sosyal, mesleki ve kişisel büyük kayıplar yaşarlar, hem kendileri hem de çevreleri büyük ıstırap çeker ve topluma göre 15 yıl daha erken ölürlür. Bu nedenle şizofreni hastalığının uygun tedavisi kişinin hem kendi hem de yaşadığı çevre için çok önemlidir.

#### **2.1.5.1. İlaç Tedavileri**

Şizofreni tedavisinin temel tedavisi antipsikotik ilaçlardır. Şizofreni hastalığında görülen sanrılar, varsanılar, dezorganizasyon konuşma ve davranış gibi belirtileri tedavi eder ve hastalık dönemlerinin tekrarlamasını engeller (Saka, 2018). Ancak antipsikotik ilaçların bilişsel belirtiler ve negatif belirtiler üzerindeki etkinlikleri oldukça sınırlıdır. Antipsikotik ilaçların şizofreni hastalarının mortalite ve morbiditesine katkıda bulunan metabolik yan etkileri bulunmaktadır. Bu metabolik yan etkilerinin takibi ve uygun bir şekilde ele alınması önemlidir. 1950'lerde bir cerrahın gözlemleri sayesinde klorpromazin bulunması ile birinci kuşak antipsikotik ilaçlar kullanımı girmiş, 1990'da klozapin ile de ikinci kuşak antipsikotikler kullanılmaya başlanmıştır.

Dopamin 2 (D<sub>2</sub>) reseptör antagonizması tüm antipsikotik ilaçların paylaştığı ortak farmakodinamik bir özelliktir. Buna dayanan dopaminerjik hipotez şizofrenide

dopamin etkinliğinin idaresinin bozuk olduğunu, mezolimbik yolakta aşırı doplaminerjik etkinliğin psikozun pozitif belirtilerini ortaya çıkardığını, mezokortikal yolaktaki doplaminerjik iletinin azalmasının da negatif belirtilere neden olduğunu öne sürer (Howes and Murray, 2014). Amfetamin gibi D2 reptörleri üzerinden etki ederek psikozu tetikleyebilen ve rezepin gibi dopamin azlığına yol açarak psikozu azaltabilen ilaçların etkileri de dopamin hipotezini destekler niteliktedir. Son dönemlerde glutamatın şizofreni üzerindeki etkisi daha çok konuşulmaya başlanmıştır. Glutamat hipotezinde NMDA resptörlerinin işlevlerinin bozulmasına odaklanılır. Bunun sonucunda glutamat sisteminin uyarıcı etkisi ile GABA sisteminin inhibe edici etkisi arasındaki dengenin bozularak eksitoksisiteye ve nöroplastisitede bozulmaya sebep olduğu öne sürülmektedir (Moghaddam, 2003). Görüntüleme çalışmalarında, striatumdaki D2 bloklanmasının % 65 oranında olduğunda antipskotik etkinin ortaya çıktığı birçok kez gösterilmiştir. Daha yüksek oranlardaki D2 bloklanma ise antipskotik etkinlikte artışa yol açmamakta; % 72 üzerinde hiperprolaktiemi, % 80 üzerinde ekstrapiramidal sendrom gibi yan etkilere neden olmaktadır (Kapur et al., 2000).

#### **2.1.5.2. Psikolojik Tedaviler**

Şizofreni tedavisinde antipsikotik ilaçlar gerekli ve etkindir. Ancak tek başlarına yeterli değildir. Şizofrenide iyileşme kavramı sadece belirtilerin ortadan kaldırılmasından çok daha fazlasını ifade etmektedir. Şizofrenide iyileşme tanımının içine hastanın işlevselliğinin sağlanması, kendini iyi hissetme, anlamlı sosyal ilişkiler kurabilme becerilerinin de olması yer almaktadır (Başak vd., 2018). Bu da ancak psikoterapi ve rehabilitasyon ile mümkün olmaktadır. Şizofreni tedavisinde antipsikotik ile birlikte başlanan psikoeğitim tedavinin değişmez bir parçasıdır. Psikoeğitim sorun çözme eğitimi, sosyal beceri eğitimi ve öz bakım becerilerini de kapsayan davranışsal değişimi hedefleyen kapsamlı bir psikososyal girişim olarak tanımlanmaktadır ( Anderson et al., 1980). Şizofreni gibi kronik ruhsal bozukluğu olan bireyleri ve ailelerini hastalığın etiyolojisi, tanısı, seyri, tedavi yöntemleri, tedavi yan etkileri, hasta hakları, hastalık süresince karşılaşılabilecekleri güçlükler ve bunlarla baş etme yöntemleri konusunda eğitmeyi amaçlayan bir tedavi yöntemi olarak tanımlanır (Pekkela et al., 2002). Psikoeğitim grup düzeyinde de olabilir, bireysel de olabilir. Psikoeğitime ek olarak toplumsal beceri eğitimi de şizofreni hastalarının psikoterapi süreçlerinde uygulanabilecek terapi yöntemlerinden biridir

(Yıldız, 2018). Toplumsal beceri eğitimi toplumsal ve mesleki işlevsellikleri bozulmuş ve yeti yitimi olan şizofreni hastalarının bağımsız ve toplumsal yaşam becerilerini artırmaya yönelik olarak geliştirilmiş olan beceri eğitimi yaklaşımları, karmaşık ilişki becerilerini küçük parçalara bölerek hedef davranış haline dönüştürüp basitten karmaşığa doğru aşama aşama öğretmek beceri kazandırmayı amaçlamaktadır (Bellack et al., 1997). Bilişsel onarım terapisi, bilişsel-davranışçı terapi, destekleyici psikoterapi gibi yöntemler de şizofreni tedavisinde hastaların işlevselliğini arttıran, belirtilerle baş etmesini kolaylaştıran, hastalığın nüks riskini azaltan etkin terapi yöntemleridir.

## **2.2. Şizofreni Hastalarında Nörokognitif Fonksiyonlar**

Şizofreni hastalarında görülen bilişsel bozukluklar hastalığın temel belirtilerinden biri olarak tanımlanmaktadır. Bilişsel işlevler ile kişinin sosyal işlevselliği arasında yakın bir ilişki olduğu için şizofreni hastalarının bilişsel fonksiyonlarının değerlendirilmesi çok önemlidir.

### **2.2.1. Şizofreni ve Bilişsel İşlev Bozuklukları**

Bilişsel yetiler işlem hızı, dikkat, bellek, yürütücü işlev/çalışan bellek ve sosyal biliş başlıkları altında tanımlanabilir (Akdede, 2018). Şizofrenide bilişsel işlevlerle ilgili çalışmalar gözden geçirildiğinde şizofreni hastalarında tüm alanların etkilendiği görülmektedir. 204 çalışmanın verilerinin değerlendirildiği bir derlemede içlerinde sözel olmayan ve sözel bellek, dil ve motor beceriler, dikkat ve yürütücü işlevlerin de olduğu 24 alanın etkilendiği bildirilmiştir (Heinrich and Zakzanis, 1998). Ancak bu veriler kronik ve uzun süredir ilaç kullanan hastaların bilişsel işlevlerini yansıttığı için nöropsikolojik yeti yitiminin birincil mi yoksa hastalığın kronik ve ilaç tedavileri sonrasında mı oluştuğu sorusunu yanıtlayamamışlardır. İlk atak ve psikotrop kullanmayan şizofreni hastaları, daha önce şizofreni tanısı almış ve tedavi altında olan hastalar ve sağlıklı gönüllülerin karşılaştırıldığı bir çalışmada ise her iki hasta grubunda sağlıklı gönüllülerden farklı olarak bilişsel işlevlerde benzer bir bozulma tespit etmişlerdir. Bu bozulmanın sözel öğrenme ve bellek alanlarında olduğu tespit edilmiştir (Saykin vd., 1994). MATRICS (Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia) isimli bilişsel bataryanın kullanıldığı bir çalışmada ilk atak hastaları ile kronik şizofreni hastalarının bilişsel kompozit puanının benzer olduğu bulunmuştur (Mc Cleery et al., 2014). İlk atak hastalarında bilişsel işlevlerin değerlendirildiği bir meta-analiz çalışmasında 10 farklı bilişsel

alandaki bozulma tespit edilmiştir. Bu bilişsel alanlar içinde en fazla anlık sözel bellek ve işlem hızında bozulmalar bildirilmiştir ( Meshulam-Gately et al., 2009). Tüm bu çalışmalar göstermektedir ki, hem kronik şizofreni hastalarında hem de hastalığın ilk başladığı dönemlerde bilişsel fonksiyonlarda bir bozulma mevcuttur. Şizofrenide görülen bilişsel bozulmanın yaygın olması şizofrenide yaygın bir beyin işlev bozukluğunun varlığını işaret etmektedir. Bilişsel çalışmalara ek olarak şizofreni hastalarında yapılan beyin görüntüleme bulguları da kortiko-serebellar-talamo-kortikal bölgelerin etkilenmiş olduğunu göstermektedir (Mohamed et al., 1999). Schafer vd., (2013) yapmış oldukları meta-analiz çalışmasında araştırmaların yapıldığı coğrafi alanların bilişsel kayıplar üzerinde çok küçük bir etkisi olabileceğini, hastalık süresi ve hastalığın belirtileri ile ilgisiz olabileceğini göstermiştir. Buna karşın Hovington vd., (2012) şizofreni hastalarında görülen bilişsel bozulmanın negatif belirtilerle ilişkili olduğunu belirtmişlerdir. Bora vd., (2017) yaptığı bir meta-analiz çalışmasında ise defisit sendromu tanısı almış şizofreni hastalarında bilişsel bozuklukların defisit sendromu tanısı almamış hastalara kıyasla daha şiddetli olduğu gösterilmiştir.

Bilişsel fonksiyonlardaki bozulma bipolar bozukluk hastalarında da gösterilmiştir. Bilişsel bozulma şizofreni hastalığına özgü bir kayıp değildir. Elimizdeki bilimsel veriler bilişsel fonksiyonlardaki bozulmanın şizofreninin ayırıcı tanısında kullanılmasına olanak vermemektedir. Klinik takiplerde bu işlevlerin değerlendirilmesi bize hastalığın klinik durumunun takibi konusunda bilgi verecektir. Şizofreni hastalarında belirtilerde düzelme ile bilişsel işlevlerde iyileşmenin paralellik gösterdiğini belirten çalışmalar bulunmaktadır (Helldin et al., 2006).

Bilişsel fonksiyonların zaman içinde nasıl bir seyir izlediği ile ilgili bilgiler oldukça tartışmalıdır. Çalışmaların bir kısmında yaşla birlikte bilişsel bozulmanın artmadığı belirtilmekte bir kısmında ise bilişsel bozulmanın arttığı belirtilmektedir (Mockler, 1997; Hyde et al., 1994 Waddington and Youssef, 1996; Harvey et al., 1998). İrani vd., (2011) yılında yaptıkları bir meta-analiz çalışmasında şizofreni tanısı olan hastalarda saptanan kognitif bozukluğun zaman içinde değişmediği saptanmıştır. İlk atak psikotik bozukluk hastalarının ve psikoz riski taşıyan kişilerin kognitif işlevlerinin de zaman içinde bir artış göstermediği hatta negatif semptomlardaki düzelmeye paralel bir iyileşme olabileceği de yakın tarihli bir çalışmada saptanmıştır (Bora ve Murray, 2014).

### **2.2.2. Bilişsel İşlev Bozuklukları ve Psikososyal İşlevsellik İlişkisi**

Şizofrenide görülen bilişsel bozuklukların klinik önemi psikososyal işlevsellik ile ilişkisine dayanmaktadır. Şizofreni hastalarında tedavinin en önemli hedeflerinden biri psikososyal işlevsellikte iyileşmedir. Green vd. (2000) yaptıkları kesitsel bir çalışmada şizofreni hastalarında bulunan bilişsel alanlardaki bozulmanın kişilerin iş hayatı, günlük yaşam işlevsellikleri, sosyal problem çözme becerileri gibi kişinin işlevsellik düzeyi ile ilişkili olduğu saptanmıştır. İzlem çalışmaları da bu bulguları destekler niteliktedir. Smith vd. (2002) bir yılın sonunda görülen sosyal davranışlardaki düzelmenin, çalışma belleği, sözel bellek ve aynı zamanda düşünce bozuklukları ve negatif belirtilerce öngörülebileceğini saptamışlardır. İki buçuk yıl şizofreni hastaların takip edildiği bir çalışmada ise sözel bellek ve sözel yetilerin sosyal problem çözme yetisi ile ilişkisinin sürdüğü tespit edilmiştir (Addington and Addington, 2000). Onsekiz izlem çalışmasının sonuçlarının değerlendirildiği bir makalede ise bilişsel işlevlerin izlemde toplumsal işlevsellik ölçütlerini öngörebileceği belirtilmiştir (Green et al., 2004). Bilişsel bozulmanın daha belirgin olduğu şizofreni hastalarında iç görü eksikliğinin daha belirgin olduğu, bu durumun ise daha fazla tedaviyi bırakma ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (Siu et al., 2015). Bu açıdan da bakıldığında tedavinin sürdürülmesinde bilişsel işlevlerin ayrı bir önemi olduğu görülebilir.

### **2.2.3. Şizofreni Hastalarında Bilişsel Bozukluğun Tedavisi**

Şizofreni hastalarında bilişsel işlevleri değerlendirmek tedavi sonucunu ölçmenin önemli bir aracıdır. Geleneksel antipsikotiklerin bilişsel belirtiler üzerinde düzeltici etkisi olmadığı, bazı işlevleri kötüleştirdiğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır (Mortimer, 1997). Özellikle geleneksel antipsikotik ilaçlarla birlikte kullanılan antikolinerjik ajanların bellek üzerinde olumsuz etkilerinin olduğu bilinmektedir (Mortimer, 1997). Misha ve Goldberg'in (2004) yayınladığı bir meta-analiz çalışmasında ise geleneksel antipsikotik ilaçların algısal işlemlerde orta, dikkat ve bellekte düşük oranda düzelme saptanırken, motor işlevlerde ise bozulma olduğunu belirtmişlerdir. Atipik antipsikotiklerin ise bilişsel işlevler üzerinde geleneksel antipsikotiklere göre daha olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir. Olanzapin, risperidon, haloperidolün bilişsel işlevler üzerine etkilerini araştıran bir çalışma, genel bilişsel gösterge ele alındığında olanzapinin haloperidol ve hatta risperidona göre bilişsel işlevler yönünden üstünlüğünü göstermiştir (Purdon et al.,

2000). Klozapin, olanzapin ve risperidonun karşılaştırıldığı başka bir çalışmada ise olanzapin ve risperidonun bilişsel fonksiyonlar üzerindeki olumlu etkisinin haloperidole göre daha iyi olduğu, ancak birbirleri arasında fark olmadığı gösterilmiştir (Bilder et al., 2002). Klozapin, olanzapin, ketiapin ve risperidonun bilişsel işlevler üzerinde etkilerinin izlendiği bir meta-analiz çalışmasında atipik antipsikotiklerle bilişsel işlevlerin düzeldiği, alt bilişsel alanlar açısından bakıldığında atipik antipsikotikler arasında farklar olduğu bildirilmiştir. Ketiapinin vijilans, dikkat ve sözel akıcılık alanlarında düzelmeye sağlarken, klozapinin sözel akıcılık alanında olumlu etkiye sahip olduğu bulunmuştur (Woodward vd., 2005). Akdede vd. (2006) yürüttükleri bir çalışmada klozapin kullanımı ile klozapin ve risperidon birlikte kullanımının bilişsel işlevler üzerindeki etkilerini değerlendirmişlerdir. Bu çalışmada tek başına klozapin kullanmaya devam eden hastalarda risperidon eklenen grupla karşılaştırıldığında sözel öğrenme ve dikkat alanlarında düzelmeye daha fazla olduğu saptanmıştır. Diğer farmakolojik ajanların şizofreni hastalarının bilişsel fonksiyonları üzerine etkilerinin değerlendirildiği çalışmalar glutamaterjik ajanlar, antidepresanlar ve antikolinergik ajanlarla yapılmıştır. Glutamat düzenleyici ilaçların anlamlı bilişsel fonksiyonlar üzerinde anlamlı bir etkisi saptanmamıştır (Iwata et al., 2015). Antipsikotik ajanlara antidepresan tedavi eklenmesinin ile de bilişsel işlevlerde olumlu bir etki görülmemiştir (Vernon et al., 2014). Kolinesteraz inhibitörlerinin tedaviye eklenmesinin bazı bilişsel alanlarda olumlu etki yarattığı ancak bu etkinin sınırlı olduğu bildirilmiştir (Singh et al., 2012).

## **2.3. Klozapin**

### **2.3.1. Tarihçesi**

Şizofreni belirtilerini tedavi etmek için 1940'lerden itibaren insülin koma tedavisi, frontal lobotomi gibi tartışmaları tedavi yöntemleri denenmiştir. Ancak bu yöntemlerin başarıya ulaşmadığı kısa sürede fark edilmiştir. Klorpromazin ve klozapinin bulunması ile şizofreni tedavisinde önemli ilerlemeler kaydedilmiştir. Bu ilaçların keşfine rastlantılar sebep olmuştur. Klozapin ilk olarak İsviçre ilaç şirketi Wander G tarafından 1959 yılında sentezlenmiştir. Patent başvurusu Ağustos 1960'da İsviçre'de yapılmıştır (Çetin, 2021). Klozapinin ilk çalışma sonuçları karışıktır. İlk yapılan çalışmalarda klorpromazin ile benzerlik gösterirken katalepsiye neden olmadan deney hayvanlarında ağrı eşiğini düşürmesi, amfetamin

toksitesinden korunma, koşullu kaçış cevabının inhibisyonu yapmama gibi özellikleri ile klorpromazinden farklılık göstermiştir. Daha sonra yapılan klinik araştırmalarda klozapinin etkin bir nöroleptik olduğu doğrulanmıştır. Ek olarak parkinson benzeri hareket bozukluklarına neden olmaması sebebi ile diğer antipsikotiklerden ayrılmış oldu. Özellikle Avrupa ülkelerinde 1970'li yılların ortalarına kadar klozapin kullanımı zaman içinde artış gösterdi. Finlandiya'da 1975 yılında klozapin pazarlanmasının dört ay ardından 16 (8 ölümcül) hastada agranülositoz geliştiği Finlandiya Ulusal Sağlık Kurulu tarafından bildirildi. Bu bilgi üzerine 1976'da İsviçre Bazel'deki Sandoz genel merkezi tarafından dünya çapındaki tüm klozapin kullanımı ve tüm klinik Ar-Ge çalışmaları durduruldu. Amsler vd. (1977) tarafından Fin vakalarının daha kapsamlı analizleri yayınlandı. Tüm ölümlerin agranülositozun yeterince erken teşhis edilmediği ilk 3 ayda ve klozapin hemen kesilmediği için gelişen ikincil enfeksiyonlardan kaynaklanıyordu. Finlandiya deneyiminin sonucunda klozapin kullanımının güvenlik kontrollerinin uygulanması ile mümkün olabileceği kanaatine varıldı. Amsler vd. (1977) lökosit sayımlarını kontrol etmek için haftalık kan sayımı önerdi. Bu öneriler üzerine klozapinin etkin bir ilaç olup olmadığını değerlendirmek amacı ile FDA Sandoz Clozapine Study #30' a onay verdi. Sandoz Clozapine Study #30 ABD genelinde 16 merkezde başladı ve on yıldan fazla süren ilk önemli antipsikotik ilaç denemesi idi. Kane vd. (1988) 6 haftalık çift kör bir klozapin ve klorpromazin araştırması ile başladı. Bu çalışma sonucunda klozapinin pozitif semptomların azaltılmasında klorpromazinden daha iyi bir performans göstermiş aynı zamanda da negatif belirtiler üzerinde olumlu bir etki bulunmuştur. Bu çalışmalar sonucunda 1990 yılında FDA tekrar klozapin kullanımını onayladı. Klozapin kullanan hastaları sık izleme ve yan etki çıktığında hızlı, agresif müdahalenin etkili olduğu bulunmuştur. Avrupa'nın devlet tarafından işletilen sağlık sistemindeki doktorlar, klozapin izleniminden sorumlu idi. İlk 18 hafta içinde agranülositoz vakalarının % 85-90'ı ve ilk yılın sonunda yaklaşık %95'i meydana geldiği için ilk 18 hafta için haftalık ve daha sonra aylık kan sayımı uygulaması getirildi.

### **2.3.2. Farmakodinamik Özellikleri**

Antipsikotik etkinliği yüksek olan EPS yan etkileri oldukça düşük olan bir moleküldür. Dibenzodiazepin türevi bir atipik antipsikotiktir. Çoğul reseptör antagonizması ve oldukça geniş bir yelpazede reseptör afinitesi bulunmaktadır.

Yüksek 5HT<sub>2A/D2</sub> reseptör afinite oranı gösterir, ek olarak D<sub>1</sub>, D<sub>3</sub>, D<sub>4</sub> ve D<sub>5</sub> reseptörlerine de afinitesi bulunmaktadır. Dopaminerjik D<sub>4</sub> reseptörlerine afinitesi yüksektir. Serotonerjik reseptörlerden 5HT<sub>2A</sub> ve 5HT<sub>6</sub>'ya benzer ve yüksek afinite gösterir. Ek olarak serotonerjik 5HT<sub>2C</sub>, 5HT<sub>7</sub>, 5HT<sub>3</sub> ve 5HT<sub>1A</sub> (kısmi agonist) reseptör alt-tiplerine afinitesi bulunur. Özellikle yüksek alfa 1, M<sub>1</sub> ve H<sub>1</sub> reseptör afinitesi bulunmakta ve alfa 2, M<sub>5</sub>, M<sub>4</sub> (agonist), M<sub>3</sub>, M<sub>2</sub> ve H<sub>3</sub> reseptörlerine de bağlanmaktadır (Waddington et al., 2003). Klozapinin potansiyel nöroprotektif etkisini destekleyen periferik kan hücrelerinde interlökin-10 ve interferon-gama gibi pro-enflamatuar sitokinlerin üretimin düzenleme yeteneğine sahip olduğu kanıtlanmıştır. Serbest radikalleri de azaltan bir etkisi vardır. GABAerjik ve glutamaterjik sistem üzerinde de etkisi vardır.

### **2.3.3. Farmakokinetik Özellikleri**

Oral yoldan alınmasından ortalama 2,5 saat (1-6 saat) sonra doruk plazma konsantrasyonuna ulaşır. Biyoyararlanımı yiyeceklerle birlikte alınmasından etkilenmez ve % 97 oranında plazma proteinlerine bağlanır (Yağcıoğlu ve Gürel, 2010). Klozapinin yarı ömrü günde iki kez alınan 100 mg dozu ile kararlı duruma ulaştıktan sonra ortalama 12 (4-66) saattir (Yağcıoğlu ve Gürel, 2010). Karaciğerde ve bağırsakta belirgin ölçüde ilk geçiş metabolizmasına uğrayan klozapinin kan düzeyleri hastalar arasında 45 kate varan oranlarda değişkenlik gösterir (Potkin et al., 1994). Klozapin temel olarak sitokrom P450 enzimlerinden 1A<sub>2</sub> ve daha az olarak 3A<sub>4</sub>, 2D<sub>6</sub>, 2C<sub>9</sub> ve 2C<sub>19</sub> tarafından metabolize edilerek aktif metaboliti norklozapine dönüşür (de Leon et al., 2005). İnaktif metabolit olan klozapin-N-okside dönüşüm ise sitokrom P450 enzimi 3A<sub>4</sub> ve flavin içeren monooksijenaz 3 yolu ile olur (Linnet ve Olesan, 1997). Bu metabolitler ardından glukorinadasyona uğrar (Mori vd., 2005). Alınan klozapinin % 50'si idarda, %30'u ise feçeste atılır (Yağcıoğlu ve Gürel, 2010).

#### **2.3.3.1. Norklozapin**

Klozapin hepatik metabolizma sonucu norklozapin ve klozapin N-oksid adında 2 ana metabolite dönüşür. Klozapinin norklozapine dönüşümü sitokrom P450 enzimlerinden 1A<sub>2</sub> ve 3A<sub>4</sub> ile demetilasyonu sonucu olur (Bishara and Taylor, 2008). Klinik çalışmalarda klozapin ve norklozapin düzeyleri karşılaştırılabilir düzeyde bulunurken klozapin N-oksid düzeyleri daha düşük saptandığından ve farmakolojik olarak klozapin N-oksid özellikle dopamin-serotonin reseptörleri

üzerinde daha az aktif olduğundan, norklozapin klozapinin ana metaboliti sayılmaktadır (Mendoza and Lindenmayer, 2009).

Norklozapinin klozapine benzer D2 reseptör afinitesi, daha düşük D1 reseptör afinitesi ve daha yüksek 5HT<sub>2A</sub>, 5HT<sub>2C</sub> ve muskarinik M<sub>1</sub>-M<sub>5</sub> reseptör afinitesi gösterdiği saptanmıştır (Kuoppamaki et al., 1993; Sur et al., 2003; Burstein et al., 2005). Klozapinden özellikle muskarinik reseptörler üzerindeki etkisi açısından farklıdır. Muskarinik M<sub>1</sub> reseptörleri üzerine daha güçlü bir kısmi agonist etkisi ve M<sub>4</sub> ve M<sub>5</sub> reseptörleri üzerinde artmış agonist etkisi vardır (Weiner et al., 2004).

#### **2.3.4. Şizofreni Hastalarında Klozapin Kullanımı**

Klozapin 1960'li yılların başında ilk atipik antispikotik olarak geliştirilmiştir. 1970 yılında kullanılmaya başlanmıştır. Kullanılmaya başlandıktan sonra yan etkileri fark edilmeye başlanmıştır. 1975 yılında Finlandiya'da klozapin kullanım hastaların %0,7'sinde agranülositoz gelişmesi nedeni ile üretici firma klozapinin satışını durdurmuştur (Crilly, 2007). Klozapinin tedaviye dirençli şizofreni olgularında etkinliğinin başka bir ilaçla karşılaştırılabilir olmaması nedeni ile düzenli lökosit düzeyi takibi şartı ile klozapin tekrar 1990 yılından beri klinik pratikte kullanılmaya başlanmıştır. (Uzun, 2020). Klozapin tedaviye dirençli şizofreni tedavisinde tek onay alınmış ilaçtır (Taylor, 2017). Şizofreninin hem negatif hem de pozitif belirtilerinin tedavisinde etkindir. Şizofreni hastalarında tekrarlayan intihar davranışlarını azaltmaktadır (Meltzer et al., 2003). Finlandiya'da yapılan klozapin kullanılan hastaların izlendiği bir çalışmada klozapinin diğer antipsikotiklere göre intihar, saldırganlık, madde kullanımını azalttığı ve hastaneye yatma oranını düşürdüğü, mortalite riskini düşürdüğü belirtilmiştir (Tiihonen et al., 2009).

Klozapinin günlük kullanım dozu 200-500 mg'dır. Klozapin ile tedaviye dirençli şizofreni hastalarının yaklaşık üçte birinde olumlu yanıt alınmaktadır. Günde iki kere 12,5 mg ile başlanıp, gün aşırı 25-50 mg artırılmalıdır. Klozapinin etkisi ortalama 17 günde ortaya çıkmaktadır. Etkili olmadığını söyleyebilmek için en az 2 ay beklemek gerekir. İlaça tam yanıt alınması 6 ayı bulabilir (Fakra, 2012).

#### **2.3.5. Yan Etkileri**

Klozapinin klinik kullanımında sıklıkla görülen yan etkiler salivasyon artışı, uyku hali, taşikardi, kilo alımı, hiperlipidemi, ortostatik hipotansiyon, baş dönmesi ve kabızlıktır (Uzun vd., 2000). Klozapinin yaşamı tehdit eden en önemli hematolojik yan etkisi agranülositozdur. Otoimmün mekanizma ile gelişir (Wicinski

and Werclamicz, 2018). Agranülositoz riski tedavi süresi boyunca azalır. En riskli dönem 4 ile 20 hafta arasındadır. Agranülositoz vakaların %50-75'i ilk 18 hafta içinde, % 85-90'ı ise 1 yıllık içinde ortaya çıkar. Bir yıl sonra risk klorpromazin ile karşılaştırılabilir orana geriler (Demler vd., 2016). Klozapin kullanan hastaların % 72'sinde EEG anormallikleri, % 30'unda epileptik aktivite saptanmıştır. Nöbetler daha çok tonik-klonik özelliindedir (Varma et al., 2011). Nöbetler daha çok klozapin dozuna bağılı olarak gelişir, nöbet sıklığı 300 mg/gün altı dozlarda %1-2 iken, 600-900 mg/gün doz ile tedavi edilenlerde % 5 oranındadır (Wang and Delva, 2007). Taşikardi klozapin tedavisinin ilk dönemlerinde sık görülür ve genellikle iyi huylu ve geçicidir. Ancak eşlik eden ateş, hipotansiyon, ve göğüs ağrısı varsa miyokardit olacağı düşünölmelidir. Klozapin kullanırken kalp yetmezliği gelişen hastalarda kardiyomyopati gelişmiş olabilir. Ölümcül kardiyomyopati ve miyokardit riski %0,1 olarak düşünölmektedir. Klozapin tromboemboli riskini de artırmaktadır. O sebeple klozapin kullanan hastaların düzenli egzersiz yapması ve bol sıvı tüketmesi önerilmektedir. Özellikle akşam saatlerinde olan salya akmasında artış klozapin kullanımının ilk aylarında görülür. Aspirasyona ve pnömoniye yol açabilir. Klozapin kullanımının sık görölen gastrointestinal yan etkileri kabızlık, bulantı, gastroösephajiyal reflüdür.

Klozapin kullanımı kan şekerinde yükselmeye, glökoz tolerans testinde bozulmaya ve diyabetik ketoasidoza yol açabilir. Hastaların üçte birinde klozapin kullanılmasının ardından diyabetes mellitus gelişmektedir. Ancak bazı hastalarda bu durum çok daha kısa sürede ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle başlangıçta, birinci ayda sonra her 4-6 ayda bir açlık kan şekeri ölçölmelidir. Klozapine bağılı diyabetes mellitus gelişmesinin şişmanlık ve aile öyküsü ile ilişkisi yoktur. Klozapin kan yağlarında yükselmeye neden olur. Beş yıllık klozapin kullanımından sonra trigliserit düzeylerinin iki katına çıktığı, kolesterol düzeylerinin en az % 10 oranında arttığı gösterilmiştir. Tedavi başlangıcında ilk yıl üç ayda bir, daha sonraki yıllık olarak kan yağları izlenmelidir.

#### **2.4. Klozapin/Norklozapin Oranının Şizofreni Hastalarının Bilişsel İşlevler Üzerine Etkisi**

Bilişsel işlevlerde görölen kayıp şizofreni hastalarında en temel belirtilerden biridir. Pozitif belirtilerin aksine bilişsel işlevlerde görölen belirtiler kronik olma eğilimindedir ve sosyal işlevsellikle doğrudan ilişkidir (Owen et al., 2016). Özellikle

tedaviye dirençli şizofreni hastalarında kognitif fonksiyonların tedaviye dirençli olmayan hastalara göre daha fazla bozulduğu bildirilmiştir (Frydecka et al., 2015). Tedaviye dirençli şizofren tedavisinde klozapin ilk sıra tedavidir, pozitif belirtiler üzerindeki olumlu etkisi çok net bir şekilde ispatlanmışken bilişsel fonksiyonlar üzerindeki etkisini değerlendiren çalışmaların sonuçları tutarsızdır. Teorik olarak klozapinin bilişsel fonksiyonlar üzerindeki etkisini 5HT6 reseptörleri üzerinde antagonist özelliğinden kaynaklanması gerekir. 5HT6 reseptör antagonizmasının hayvan çalışmalarında prokognitif etkileri gösterilmiştir. Bu etkinin frontal korteks üzerinde dopaminerjik transmisyonu arttırarak ve hipokampusta kolinerjik efflux'i arttırarak sağlandığı belirtilmektedir (Schirazi-Southall et al., 2002; Lameh et al., 2015). Ancak klinik çalışmalar bu verileri destekler nitelikte değildir. Klozapinin bilişsel fonksiyonlar üzerindeki etkisi ile ilgili çalışmaların tutarsızlığı klozapinin CYP1A2 üzerinden metabolize olması ile ortaya çıkan norklozapin ile ilişki olduğunu belirten çalışmalar vardır (Weiner et al., 2004). Norklozapinin ve klozapinin kolinerjik sistem üzerinde birbirine zıt etkileri bulunmaktadır. Klozapin M1, M3 ve M5 reseptörleri üzerinde antagonist etkiye sahiptir ve bu etkisi nedeni ile bilişsel fonksiyonların olumsuz etkilenmesi beklenmektedir. Norklozapin ise aynı reseptörler üzerinde parsiyel agonist etkiye sahiptir ve bilişsel fonksiyonları olumlu etkilemesi beklenmektedir (Raji et al., 2015). Carceller- Sindreu et al., (2014) yaptıkları bir çalışmada tedaviye dirençli şizofreni hastalarında bilişsel fonksiyon ile klozapin düzeyi arasında bir ilişki bulamamışlardır. Bu durumu aynı klozapin kan seviyesinde bile klozapin/norklozapin oranının %20- % 150 arasında değiştiğinin gösterilmesi ile açıklamışlardır (Bondersson and Lindstorm, 1988). Klozapin/norklozapin oranı ile çalışan bellek, dikkat ve yürütücü fonksiyonlar gibi bilişsel fonksiyonlar arasında negatif ilişki olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır (Raji et al., 2015; Raji et al., 2010, Weiner et al., 2004).

## **2.5. Klozapin/Norklozapin Oranının Şizofreni Hastalarının Metabolik Parametreleri Üzerine Etkisi**

Klozapin kilo alımı, metabolik sendrom, tip 2 diyabet ve hiperlipidemi gibi metabolik yan etkilere neden olmaktadır (Newcomer, 2007; Rummel-Kluge et al., 2010; Stroup et al., 2016). Klozapin CYP1A2 enzimi aracılığı ile norklozapine metabolize olmaktadır. Norklozapinin PC12 kültür hücrelerinde yapılan çalışmalarda daha sitotoksik olduğu gösterilmiştir (Dwyer et al., 2003). Fluvoksamin CYP1A2

üzerindeki inhibitör etkisi aracılığı ile Klozapin/norklozapin oranını artırmaktadır (Olesen and Linnet, 2000). Lue et al., (2004) Klozapine fluvoksamin eklenmesinin kilo alımı ve metabolik anormallikler üzerine olumlu etkisi olduğunu göstermişlerdir. Bu etkinin fluvoksaminin klozapin/norklozapin oranını artırarak gerçekleştiği düşünülmektedir. Ancak norklozapinin metabolik parametreler üzerindeki etkisi henüz netlik kazanmamıştır.

### **2.5.1. Klozapin Kullanımının Leptin ve Ghrelin Düzeylerine Etkisi**

#### **2.5.1.1. Ghrelin**

Dolaşımdaki peptitler, iştah davranışlarında önemli rol oynamaktadır. En iyi bilinen iştah açan peptit ghrelindir. Çoğunlukla midenin fundus mukozasında yer alan endokrin hücreleri tarafından üretilir. Ghrelin seviyeleri midenin boş olduğu durumlarda yüksektir, gıda alımından sonra gıdanın niteliğine bağlı olarak hızlıca düşer. Bu nedenle, ghrelin gıda alımının başlatıcısı olarak da düşünülebilir. Ghrelinin ek olarak enerji dengesi, gastrik asit salınımı, insülin sekresyonu, gastrik motilite de düzenleyici görevi bulunmaktadır (Sağkan and Kontas, 2015; Sağkan et al., 2016). Ghrelinin oroksejenik etkisi hipotalamusta spesifik reseptörlerini barındıran nöronlar ile düzenlenmektedir ve ghrelin metabolizmasının çok yönlü düzenleyicisidir (Müller et al., 2015; Nakazsko et al., 2001). Ghrelin reseptörleri, gıda alımını ve doyunluğu düzenleyen hipotalamik nöronlarda yer almasının yanı sıra yeme davranışına katkıda bulunan hipotalamik olmayan beyin bölgelerindeki nöronlarda da bulunur (Alnima and Antwi, 2008). Ghrelinerjik sistem sadece iştahın homeostatik düzenlenmesi ve besin alımında görevi değildir (Schliekenstlt et al., 2012). Stresin ardından meydana gelen yükselmiş ghrelin plazma seviyeleri, stresle indüklenen depresyon ve kaygı da dahil stresin sonuçlarına karşı savunmada ve bunların önlenmesinde potansiyel bir rol oynayabilir (Lutter et al., 2008). Kan ghrelin seviyelerinde stres sonrasında yükselme ghrelinin önemini ortaya koymaktadır. Ghrelin, ödül sisteminin modülasyonu ve öğrenme, bellek performansı gibi biyolojik fonksiyonlara da katılarak dejeneratif hastalıklara karşı koruyucu bir rol oynamaktadır (Moon et al., 2009). Bu koruyucu rolün astrositler gibi glial hücrelerle ilişkili olabileceği düşünülebilir. Ghrelin, glikoz taşınımı ve metabolizması, sitokin ve trofik faktör üretimi gibi astrosit fonksiyonlarını düzenlemektedir. Ghrelin'in astrositlere etkileri ve astrositlerin iştah kontrolündeki rolünün açıklanabilmesi için yeni çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır (Frago and Chowen, 2017).

### **2.5.1.2. Leptin**

Tokluk ile ilişkili peptitler gastrointestinal sistem, pankreas ve yağ dokusu da dahil çeşitli dokulardan salgılanırlar. Bu tokluk ile ilişkili peptitler içinde beyin yapıları üzerinde en etkili olan peptit yağ dokusundan sentezlenen ve adipokinlerden olan leptindir (Austin and Mark, 2009). Leptin salgısı sirkadiyen ritim ile düzenlenmektedir. Gece yarısından sabahın ilk saatlerine kadar yüksek seviyelerde ve öğlen ve öğleden sonra en düşük seviyeye gelir. Vücut ağırlığı homeostazının düzenlenmesinde önemli bir rolü vardır. Leptin yokluğunda veya hafif leptin dalgalanmalarında hipotalamusun arkuat çekirdeği, hipotalamusun paraventrüküler çekirdeği, lateral hipotalamus ve dorsomediyal hipotalamik çekirdeğin nöronal bağlantıları baskılanarak metabolik komplikasyonlara ve obeziteye yol açar (Yura vd., 2005). Leptin hipotalamus gelişiminde nörotrofik rol oynar. Leptin reseptörüne bağlandıktan sonra anorektik peptitleri uyarırken oroksejenik peptitlerin inhibisyonu ile sonuçlanan sinyal kaskadını başlatır ve iştah azalır ve enerji tüketimi artar (vanden Top et al., 2004). Hipotalamusta nöroinflamasyon hipotalamik leptin direnç gelişmesine yol açıyor olabilir (Pan et al., 2011). Astrositlerin hipotalamik stabilizasyonu ve reseptörlerini içerebildiği ve bu sinyal yolağına katıldığı belirtilmektedir (Pan et al., 2011; Thaler et al., 2012). Kemirgenlerde yüksek yağlı diyet tüketimi, astrositlerin sayısında artış sonucunda oluşan reaktif gliozis ve mediobazal hipotalamusta nöron hasarı ile birlikte hızlı enflamatuvar sinyallere neden olur (Thaler et al., 2012). Bu da leptin sinyalinin bozulması ile ilişkili olup hipotalamik nöronal hasar, enflamasyon ve obeziteye yol açar (Hsuchou et al., 2009). Astrogliazis leptinin nöronlara erişmesine ve enerji dengesinin kontrol edilmesine engel oluşturabilir (Pan et al., 2011).

### **2.5.1.3. Antipsikotik Kullanımının Leptin ve Ghrelin Düzeylerine Etkisi**

Antipsikotik kullanımı ile tetiklenen kilo alımı sık görülen yan etkilerden biridir. Akut ve idame tedavi olarak antipsikotik kullanan şizofreni hastalarının % 72'sinin antipsikotik kullanımı ile kilo aldığı belirtilmektedir (De Hart et al., 2011). Antipsikotik kullanımı ile tetiklenen kilo alımının daha çok ikinci kuşak antipsikotik kullanımı ile daha belirgin olduğu belirtilmektedir (Lett et al., 2012, Allison et al., 1999). Çalışmalarda klozapin ve olazapin kullanımının en yüksek oranda kilo artışına sebep olduğu, ketiapin ve risperidonun orta düzeyde bir kilo artışı yaptığı, aripiprazol ve ziprasidonun en az düzeyde kilo artışına yol açtığını göstermektedir (Lett et al.,

2012). Zhang vd. (2004) daha önce antipsikotik tedavi almayan şizofreni hastalarının 10 haftalık antipsikotik tedavi sonrasında subkutan ve intrabdominal yağ dokusunda artış, leptin seviyesinde artış, kan yağlarında artış ve açlık kan şekeri düzeyinde artış tespit etmişlerdir. Antipsikotik kullanımı ile tetiklenen kilo alımı klinik olarak gösterilmiş olsa da altta yatan mekanizma henüz net olarak açıklanamamıştır. Antipsikotik ilaçların nörotransmitter sistemleri, nöropeptitler, neuroendokrin sistem üzerindeki etkileri nedeni ile oreksijenik etkinin görüldüğü belirtilmektedir (Wyonsinski and Kloszewsko, 2014). Son dönemlerde antipsikotik ilaçların immün sistem üzerindeki etkileri sonucunda metabolik yan etkilerin oluştuğu görüşü desteklenmektedir (Pollmocher et al., 2000). Antipsikotik ilaçlar sitokinlerin ekspresyonunu etkilemekte nöroinflamasyonu baskılamaktadır (Pollmocher et al., 2000). İnflamatuar sitokinlerde artış anoreksik yanıtlara sebep olmakta, antiinflamatuvar yanıt ise yeme davranışını değiştirip kilo alımına yol açmaktadır (Chida et al., 2006; Wallenius et al., 2002; Fink and Johnson, 1997). Pro-inflamatuar sitokinlerde görülen genetik varyasyonların da antipsikotik tedavi ile tetiklenen kilo alımından etkili olduğu bilinmektedir (Monica et al., 1997; Berthier et al., 2003; Thorleifssen et al., 2009). Uzun süre antipsikotik ilaç kullanan kişilerde anti-inflamatuar medyatörlerde artış görülürken pro-inflamatuar medyatörlerde azalma saptanmıştır (Dryzgo et al., 2006; Meyer et al., 2011; Kronfol and Remick, 2000). Leptinin immün sistem üzerinde de düzenleyici etkisi bulunmaktadır. Yapılan çalışmalar farklı sonuçlar bulunmuş olsa da leptin düzeyinin artmış olduğu saptanmaktadır. Obez olan antipsikotik kullanan hastalarda leptin artışının bulunması antipsikotik etkiden çok yağ dokusundan leptin salınması ile ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır (Jin et al., 2008). Jin vd., 2008 yılında yayınlanan gözden geçirme yazısında ise ghrelin düzeylerinin artmış olduğu saptanmıştır. Ancak leptin ve ghrelinin metabolik sistem üzerindeki etkilerinin fizyolojik mekanizmalarının anlaşılmasına yönelik çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

#### **2.5.1.4. Klozapin kullanımının Leptin ve Ghrelin Düzeylerine Etkisi**

Klozapinin agranülositoz, myokardit, ateş gibi sık görülen yan etkileri klozapinin inflamatuvar sistem üzerindeki etkilerinin tartışılmasına yol açmıştır (Kluge et al., 2009). Kilo düzenlenmesinde önemli bir rol oynayan leptin de inflamatuvar sistem üzerinde düzenleyici bir etkiye sahiptir. Monositler üzerinde etki ederek sitokinlerin ve eikosanoidlerin sentezini artırmaktadır (Otero et al., 2005).

Klozapinin leptin üzerindeki etkilerini değerlendirmek üzere yapılan çalışmalarda klozapinin leptin düzeyini artırdığı gözlenmiştir (Jin et al., 2008). Klozapin/norklozapinin oranı arttıka kilo alımının azaldığını gösteren çalışmalar olmakla birlikte bu oranın leptin ve ghrelin üzerindeki etkileri çalışılmamıştır.

## **2.6. Çalışmanın Hipotezleri**

şizofreni hastalarında Klozapin/N-DMK oranı ile bilişsel fonksiyonlar negatif ilişkilidir.

şizofreni hastalarında Klozapin/N-DMK oranı ile metabolik parametreler pozitif ilişkilidir.

şizofreni hastalarında Klozapin/N-DMK oranı leptin düzeyi ile pozitif ilişkilidir.

şizofreni hastalarında Klozapin/N-DMK oranı leptin düzeyi ile pozitif ilişkilidir.

şizofreni hastalarında Klozapin/N-DMK oranı ile yaşam kalitesi negatif ilişkilidir.

### **3. MATERYAL VE METOT**

#### **3.1. Çalışma Grubu**

Çalışmaya Ondokuz Mayıs Üniversitesi Psikiyatri Kliniği'ne Eylül 2021-Nisan 2022 tarihleri arasında başvuran şizofreni tanısı ile izlenen ve klozapin kullanımı olan 18-65 yaş arası çalışmaya katılmayı isteyen hastalar araştırmaya alınmıştır. Çalışmamız Ondokuz Mayıs Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeri fonu tarafından PYO.TIP.1904.21.018 numaralı proje olarak desteklenmiştir.

#### **3.2. Çalışmaya Kabul Edilme Ölçütleri**

18-65 yaş aralığında bulunmak

DSM-V tanı ölçütleri değerlendirildiğinde şizofreni tanısı alıyor olmak

En az 3 aydır yatarak tedavi görmemiş olmak

Son 4 haftadır klozapin düzeyinin değişmemiş olması

Çalışma hakkında bilgilendirildikten sonra çalışmaya katılmayı kabul etmiş olmak

#### **3.3. Çalışmaya Kabul Edilmeme Ölçütleri**

Okuma yazma bilmemek

Mental retardasyon, nörodejeneratif hastalık ya da demans gibi bilişsel testleri yapmaya engel bir hastalığının bulunması

Nörobilişsel fonksiyonları olumsuz etkileyecek psikotrop ilaç kullanımı olması (benzodiazepin, vb)

18- 65 yaş aralığında bulunmamak

#### **3.4. Çalışmada Kullanılan Form ve Ölçekler**

##### **3.4.1. Sosyodemografik ve Klinik Bilgi Formu**

Bu form araştırmacı tarafından oluşturulmuştur. Çalışma katılmayı kabul eden şizofreni hastalarının sosyodemografik verileri, yaşı, cinsiyeti, eğitim ve çalışma durumu, medeni durumu, geçmişteki psikiyatrik tedavi öyküsü, klozapin kullanımı ve süresi, sigara kullanıp kullanmadığı, ek tıbbi hastalıkları ile ilgili veriler yer almaktadır. Bu formun doldurulması ilk değerlendirme sırasında çalışmacı tarafından yapılmıştır.

### 3.4.2. Pozitif ve Negatif Belirti Ölçeği:

Pozitif ve Negatif Belirti Ölçeği (PANSS), şizofreni hastalarında pozitif ve negatif belirtilerin değerlendirilmesinde en çok kullanılmakta olan değerlendirme araçlarından biridir. Bu ölçek ilk olarak Kay ve ark tarafından oluşturulmuştur. (Kay et al., 1987). PANSS, pozitif, negatif ve genel şizofreni belirtilerini ölçmeyi sağlayan yarı yapılandırılmış 30 maddelik bir ölçektir. Bu 30 maddenin 18'i Kısa Psikiyatrik Değerlendirme Ölçeği'nden, 12'si ise Psikopatoloji Değerlendirme Ölçeği'nden uyarlanmıştır. PANSS ile değerlendirilen 30 parametreden yedisi pozitif sendrom alt ölçeğine, yedisi negatif sendrom alt ölçeğine ve on altısı genel psikopatoloji alt ölçeğine aittir. Değerlendirmede her madde için, ağırlığına göre 1 ile 7 arasında puanlama yapılır. Pozitif, negatif ve genel psikopatoloji skorları ve bir de toplam PANSS skoru olmak üzere dört ölçüm yapılır. Ölçeğin Türkçe için güvenilirlik ve geçerlilik çalışması 1999 yılında Kostakoğlu ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (Kostaoğlu vd., 1999). PANSS değerlendirmesi 45 dakika civarında süren bir görüşmeyle yapılır ve tüm maddelerin ne ifade ettiği, puanlama kriterleri ve kılavuzları ayrıntılı olarak tanımlanmıştır. (Aydemir, 2018).

### 3.4.3. Şizofreni Hastalarında İşlevsel İyileşme Ölçeği

Şizofreni Hastalarında İşlevsel İyileşme Ölçeği (ŞİLÖ), Şizofreni'de İşlevsel İyileşme Gözlem Grubu'nun uzmanları tarafından tasarlanmıştır. Belirtilerden bağımsız olarak hastaların işlevselliğini değerlendirmeyi sağlayan 19 maddeden oluşan 5'li likert tipi bir ölçektir. Değerlendirme yarı yapılandırılmış görüşmeler şeklinde yapılmaktadır. Ölçeği uygulama süresi yaklaşık 30 dakikadır. Değerlendirme, hem hastanın kendisinden hem de ailesinden alınan bilgiye dayanır. Değerlendirmede hastanın son bir ay içindeki işlevselliği sorgulanır. Her madde için 5 değerlendirme düzeyi bulunmaktadır. 1. Düzey (yok) en düşük düzeydeki iyileşmeyi belirtirken, 5. Düzey (mükemmel derecede var) "ideal" işlev düzeyine karşılık gelmektedir. 2. Düzey; kısmen var, 3. Düzey; yeterince var ve 4. Düzey; neredeyse tamamen var şeklinde değerlendirilmektedir. İki düzey arasında kalındığında düşük olan düzey seçilmektedir. Ölçekten alınabilecek maksimum puan 95, minimum puan ise 19'dur. Sosyal işlevsellik, sağlık, günlük yaşam becerileri ve mesleki işlevsellik alt ölçeklerinden oluşan ŞİLÖ dört ayrı alanda işlevselliği ölçmektedir. Her maddenin değerlendirmesi ile ilgili görüşmeciye yardımcı olacak

soru maddeleri yer almaktadır. Ölçeğin Türkçe formunun güvenilirlik ve geçerlilik çalışması Emiroğlu vd., (2009) tarafından yapılmıştır (Emiroğlu, 2009).

#### **3.4.4. Nörobilişsel Testler:**

##### **3.4.4.1. Wisconsin Kart Eşleme Testi (WKET):**

Test, dört adet uyarıcı kart ve 64 adet tepki kartını içeren iki kart destesi ile uygulanır. Kartların her birinde değişik renk ve sayıda şekiller bulunur. Şekiller artı, daire, yıldız ve üçgen; şekillerin sayısı bir, iki, üç ve dört; şekillerin renkleri ise kırmızı, yeşil, mavi ve sarıdır. WKET’de denekten istenen, destedeki her bir tepki kartını doğru olduğunu düşündüğü uyarıcı kart ile eşlemesidir. Doğru eşleme kategorisi renk, şekil, sayı olarak sıralanır. Denek aynı anda art arda 10 defa doğru eşleme yaptığında bir sonraki kategoriye geçilir. Her tepkiden sonra deneye tepkisinin doğru veya yanlış olduğu bildirilir, ancak doğru eşleme kategorisinin ne olduğu konusunda bilgi verilmez. Denek altı kategorinin tümünü tamamladığında veya her iki destedeki kartların tümünü kullandığında teste son verilir (Heaton et al., 1993). WKET’in değerlendirmesinde şu puanlar kullanılır:

- 1- Toplam yanlış sayısı: Doğru eşlemenin yapılamadığı kartların toplam sayısıdır.
- 2- Toplam doğru sayısı: Doğru eşlemenin yapıldığı kartların toplam sayısıdır.
- 3- Tamamlanan kategori sayısı: Art arda on defa doğru tepkilerin verilmiş olduğu kategorilerin toplam sayısıdır.
- 4- Perseveratif tepki sayısı: Ardışık on doğru tepkiden sonra da, bir önceki kategori için doğru olan eşleme ilkesine göre veya birey tarafından geliştirilmiş bir perseverasyon ilkesine göre tekrarlanan tepkilerin toplam sayısıdır.
- 5- Perseveratif hata sayısı: Perseveratif olan tepkilerden aynı zamanda yanlış olanların sayısıdır.
- 6- Perseveratif olmayan hata sayısı: Toplam hata sayısından perseveratif hata sayısının çıkarılması ile elde edilir.
- 7- Perseveratif hata yüzdesi: Toplam perseveratif hata sayısının testteki toplam tepki sayısına bölünüp yüzle çarpılması ile elde edilir.
- 8- İlk kategoriye tamamlamada kullanılan tepki sayısı: İlk kategoriye ilişkin tepkilerin toplamıdır.
- 9- Kavramsal düzey tepki sayısı: En az üç tanesi birbirini izleyen doğru tepkilerin toplamıdır.
- 10- Kavramsal düzey tepki yüzdesi: Kavramsal düzey tepki sayısının toplam cevap sayısına bölünerek yüzle çarpılması ile elde edilir.

11- Kurulumu sürdürmede başarısızlık puanı: Deneğin art arda 5-9 doğru tepki verdiği, ancak 10 doğru tekrar ölçütüne ulaşmadığı tepki bloklarının sayısıdır.

WKET'in Türkçe adaptasyon çalışmaları Karakaş vd. (1998) tarafından yapılmıştır. Bu çalışmada kullanılan testin bilgisayar versiyonunda denek test başlamadan önce ekrandaki bilgilendirme yazısını okur. Dört adet ana uyarıcı kart test boyunca bilgisayar ekranının 1\3 alt bölümünde sabit olarak gösterilir. Altmış dört tepki kartı bilgisayar programı tarafından belirlenen sırayla tek tek bilgisayar ekranının ortasına gelir. Denek tepki kartı ile eşleştirdiği uyarıcı kartı deneyi yapan araştırmacıya gösterir ve araştırmacı bilgisayar klavyesinin 1,2,3,4 tuşlarından birine basarak eşleştirmenin bilgisayar programı tarafından algılanmasını sağlar. Bunun ardından bir önceki kart ekranın üst kısmına çıkarken yeni tepki kartı ekranda belirir (Wisconsin Card Sorting Test, Cyber Metrix Software Services).

#### **3.4.4.2. İz Sürme Testi (İST):**

İki bölümden oluşmaktadır. A bölümü psikomotor hız ve dikkat işlevlerini, B bölümü ise yürütücü işlevleri değerlendirmede kullanılır (Bowie and Harvey, 2006). Puanlamada testi tamamlamak için geçen süre ve yapılan hata sayısı dikkate alınır. Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır (Cangöz vd., 2007, Türkes vd, 2015). Bizim çalışmamızda tamamlama süresi değerlendirilmeye alınmıştır.

#### **3.4.4.3. Rey İşitsel Sözel Öğrenme ve Bellek Testi (R-İSÖT):**

Kelime listelerinden oluşan R-İSÖT'nin özgün formu, Rey tarafından geliştirilmiştir (Rey, 1941). Bu test sözel bellek ve öğrenmeyi değerlendirir. Türkçe standardizasyon çalışması yapılmıştır (Açıkgöz, 1995). Bu çalışmada öğrenme, tanıma ve gecikmiş hatırlama puanları değerlendirilmiştir.

#### **3.4.4.4. Standardize Mini Mental Test (SMMT):**

Folstein vd. (1975) tarafından geliştirilen bu ölçek, kolay uygulanabilen ve bilişsel bozukluğun derecesi hakkında bilgi verici özelliktedir. Bu test, yönelim, kayıt, dikkat-hesaplama, anımsama, dil testleri ve yapılandırmayı değerlendiren alt bölümlerinden oluşmaktadır. SMMT Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışmaları Güngen vd. (2002) ile Ertan vd. (1999) tarafından yapılmıştır. Çalışmamızda hastaların bilişsel işlevlerini değerlendirmek için kullanılmıştır.

### **3.5. Laboratuvar Parametreleri**

Bütün hastalarda tam kan sayımı, glikoz, lipid profili (TG, total kolesterol, HDL ve LDL kolesterol), HbA1C, insülin, leptin, ghrelin düzeyleri değerlendirildi. Alınan kanların bir kısmı aynı gün çalışılırken (Tam kan sayımı, glikoz, TG, total kolesterol, HDL kolesterol, LDL kolesterol, HbA1c, insülin). Diğer kısmı 3000 xg'de 10 dakika santrifüj (Shimadzu UV160A, S.No: 28006648, Japan) edildi ve serumlar – 800C de saklandı. Çalışma gününde tüm serum örnekleri oda ısısına getirildi.

#### **3.5.1. Human Leptin Düzeylerinin Değerlendirilmesi**

Ticari olarak piyasada bulunmakta olan Human ELİSA kit aracılığı ile Serum Leptin (LEP) konsantrasyonları OMÜ Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Araştırma Laboratuvarında sandviç metod enzim linked immunosorbent assay yöntemi ile değerlendirildi. Taze olarak hazırlanan tüm çalışma çözeltileri ve kullanmadan önce oda ısısına getirilip bekletildi.

Human LEP standartı kullanılarak seri dilüsyon yöntemiyle, 5 adet standart (S1-0.4 ng/mL, S2-0.8 ng/mL, S3-1.6 ng/mL, S4-3.2 ng/mL, S5-6.4 ng/mL) hazırlandı. ELISA plate üzerinde blank, standartlar ve örnekler için kuyucuklar belirlendi. Blank kuyucuğuna Chromogen A, Chromogen B ve stop çözeltisi dışında başka birşey katılmadı. Standartlara örnekler ile aynı işlem yapıldı. Belirlenmiş kuyucuklara 50µL standart (S1-S5) pipetlendi ve her bir örnekten ise 40 µL + 10 µL anti-LEP antikoru pipetlendi. Daha sonra standart ve numune kuyucuklarına 50 µL Streptavidin HRP pipetlendikten sonra 37°C'de 60 dk. inkübasyona bırakıldı. İnkübasyon sonrasında plate otomatik yıkayıcı yardımıyla 5 kez 300 µL yıkama solusyonu ile yıkandı. Tüm kuyucuklara 50 µL Chromogen A ve 50 µL Chromogen B ilave edilmiş 37°C' de 10 dk. Karanlıkta inkübasyona bırakılan numuneler, ondan sonra 50 µL stop solusyonu pipetlenerek reaksiyon durduruldu. Çalışmanın en sonunda TECAN marka Micro plate reader kullanılması aracılığı ile 450 nm dalga boyunda absorbanslar değerlendirildi.

Numune Human LEP konsantrasyonları standart değerleri kullanılarak oluşturulan standart eğriye göre hesaplandı ve elde edilen konsantrasyonlar ng/mL olarak ifade edildi. Ortalama inter-assay CV <% 10, intra-assay CV ise <%8 idi. Kit sensitivity 0.021 ng/mL olarak verilmişti. Ölçüm aralığı 0.05 ng/mL - 10 ng/mL arasında verilmişti. Yüksek konsantrasyonlu tespit edilen numuneler iki kez çalışılarak doğrulandı.

### 3.5.2. Human Ghrelin Düzeylerinin Değerlendirilmesi

Ticari olarak piyasada bulunmakta olan Human ELİSA kit aracılığı ile Serum Ghrelin (GHRL) konsantrasyonları OMÜ Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Araştırma Laboratuvarında sandviç metod enzim linked immunosorbent assay yöntemi ile değerlendirildi. Taze olarak hazırlanan tüm çalışma çözeltileri ve kullanmadan önce oda ısısına getirilip bekletildi.

Human GHRL standartı kullanılarak seri dilüsyon yöntemiyle, 5 adet standart (S1-0.4 ng/mL, S2-0.8 ng/mL, S3-1.6 ng/mL, S4-3.2 ng/mL, S5-6.4 ng/mL) hazırlandı. ELISA plate üzerinde blank, standartlar ve örnekler için kuyucuklar belirlendi. Blank kuyucuğuna Chromogen A, Chromogen B ve stop çözeltisinden başka bir şey katılmadı. Standartlara örnekler ile aynı işlem yapıldı. Belirlenmiş kuyucuklara 50µL standart (S1-S5) pipetlendi ve her bir örnekten ise 40 µL + 10 µL anti-GHRL antikoruna pipetlendi. Bu işlemlerin ardından standart ve numune kuyucuklarına 50 µL Streptavidin HRP pipetlendikten sonra 37°C'de 60 dk. inkübasyona bırakıldı. İnkübasyondan sonra plate otomatik yıkayıcı aracılığı ile 5 kez 300 µL yıkama solusyonu ile yıkandı. Tüm kuyucuklara 50 µL Chromogen A ve 50 µL Chromogen B eklenerek 37°C' de 10 dk. Karanlık bir yerde beklemeye bırakıldı. Sonrasında 50 µL stop solusyonu pipetlenerek reaksiyon durduruldu. Çalışmanın sonucunda TECAN marka Micro plate reader kullanılarak 450 nm dalga boyunda absorbanslar değerlendirildi.

Numune Human LEP konsantrasyonları standart değerleri kullanılarak oluşturulan standart eğriye göre hesaplandı ve elde edilen konsantrasyonlar ng/mL olarak ifade edildi. Ortalama inter-assay CV < % 10, intra-assay CV ise < %8 idi. Kit sensitivity 0.01 ng/mL olarak verilmişti. Ölçüm aralığı 0.05 ng/mL - 10 ng/mL arasında verilmişti. Yüksek konsantrasyon olduğu bulunan numuneler iki kez çalışılarak doğrulandı.

### 3.6. Verilerin İstatistiksel Analizi

Elde edilen verilerin istatistiksel analizlerinde SPSS 22.0 paket programı kullanıldı. Sürekli değişkenlere ait veriler ortanca (en küçük-en büyük), kategorik değişkenlere ait veriler ise sayı (%) kullanılarak ifade edildi. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Veriler normal dağılım göstermediği için analizlerde Mann-Whitney U Testi ve Spearman korelasyon testi kullanıldı. Kategorik verilerin karşılaştırmasında ise Ki kare testi

kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi  $p<0.05$  olarak kabul edildi. Şizofreni hastalarında işlevselliği yordayacak faktörler açısından ŞİLÖ toplam puanı için Multpl Lineer Regresyon Analizi yapılmıştır.

### **3.7. Etik Onay**

Araştırmamız OMÜ klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun B30.2.ODM.20.08/02-59 sayılı yazısı ile 2021/755 kararı ile etik açıdan uygun görülmüştür.



## 4. BULGULAR

Çalışmamıza 30 klozapin tedavisi kullanmakta olan tedaviye dirençli şizofreni hastası ve bu hasta grubu ile yaş, cinsiyet ve beden kitle endeksi açısından eşleştirilmiş 30 sağlıklı kontrol hastası toplam 60 kişi dahil edilmiştir.

### 4.1. Şizofreni Hastalarının Sosyodemografik Özellikleri

Şizofreni hastalarının 16'sı (% 53,3) erkek, 14'ü (% 46,7) kadın, yaş ortalaması 39 (min-max 31-57) olarak bulundu. Hastaların 1'i (%7) köyde, 7'si (%23,3) ilçe merkezinde, 22'si (% 73,3) il merkezinde yaşamakta, 4'ü (% 13,3) evli, 28'i (% 86,7)'si bekar, 10'u ( % 33,3) ilkokul mezunu, 5'i (% 16,7) lise mezunu, 15'i (% 50) üniversite mezunu idi. Hastaların 13'ü ( % 43,3) hiç çalışmadıklarını, 8'i (% 26,7) aralıklı olarak çalıştığını, 5'i (% 16,7) halen çalışmaya devam ettiklerini, 4'ü ise ( % 13,3) malulen emekli olduklarını ifade etmişlerdir. Hastaların 19'u (% 63,3) sigara kullanmakta, 11'i (% 36,7) sigara kullanmamaktadır. Şizofreni hastalarının verileri Tablo 4.1'de tanımlanmıştır.

Tablo 4.1. Şizofreni Tanısı Olan Kişilerin Demografik Özellikleri

Kategori	Şizofreni hastaları
Yaş: Medyan (Min-Max)	39,00(31-57)
Cinsiyet n (%):	Erkek 16 (53,3)
	Kadın 14 (46,7)
Yaşadığı yer n (%)	Köy 1 (7)
	İlçe Merkezi 7 (23,3)
Medeni Durum n (%)	İl Merkezi 22 (73,3)
	Evli 4 (13,3)
Eğitim Durumu n (%)	Bekar 28(86,7)
	İlköğretim 10 (33,3)
Sigara Kullanıyor olmak n (%)	Lise 5 (16,7)
	Üniversite 15 (50,0)
Çalışma Durumu n (%)	Evet 19 (63,3)
	Hayır 11 (36,7)
Çalışma Durumu n (%)	Hiç çalışmamış 13 (43,3)
	Aralıklı çalışmış 8 (26,7)
	Çalışmaya devam ediyor 5 (16,7)
	Emekli (malulen) 4 (13,3)

## 4.2. Şizofreni Hastalarının Klinik Özellikleri

Şizofreni hastalarının beden kitle endeksi medyan değeri 30 (min-max 18,4-42,46), kullanmakta oldukları klozapin dozu medyan değeri 337,50 (min-max 100-800), Klozapin/norklozapin oranı 2,04 (min-max 0,27-6,5) olarak bulunmuştur. Şizofreni hastalarının klinik ölçek puanları değerlendirildiğinde PANSS pozitif 13,7 (min-max 8-26), negatif 17,06 (min-max 7-30), genel 34,00 (16-61), toplam puanı 64,00 (min-max 32-115) ŞİLÖ sosyal işlevsellik 19,50 (min-max 11-29), sağlık alt ölçeği 13,50 (min-max 8-18), günlük yaşam becerileri alt ölçeği 20,50 (min-max 11-30), mesleki işlevsellik 6 (min-max 2-25), toplam işlevsellik puanının 57,50 (min-max 37-86), mini-mental test puanı ise 29 (25-30) olduğu saptanmıştır. Hastaların klinik değerlendirilmeleri Tablo 4.2’de özetlenmiştir.

Tablo 4.2. Şizofreni Tanısı Olan Kişilerin Klinik Özellikleri

Klinik Özellikler	Medyan (Min-Max)
<b>BKİ</b>	30,00 (18,4-42,46)
<b>Kullanılan Klozapin Dozu</b>	337,50 (100-800)
<b>Klozapin/Norklozapin oranı</b>	2,04 (0,27-6,5)
<b>Pozitif</b>	13,7 (8-26)
<b>Negatif</b>	17,06 (7-30)
<b>PANSS Genel</b>	34,00 (16-61)
<b>Toplam</b>	64,00 (32-115)
<b>Sosyal</b>	19,50 (11-29)
<b>Sağlık</b>	13,50 (8-18)
<b>ŞİLO Günlük Yaşam</b>	20,50 (11-30)
<b>Mesleki</b>	6,00 (2-25)
<b>Toplam</b>	57,50 (34-86)
<b>Mini-Mental Test</b>	29,00 (25-30,00)

PANSS: Pozitif-Negatif Belirti Ölçeği; ŞİLÖ: Şizofreni Hastalarında İşlevsel İyileşme Ölçeği ; BKİ: Beden Kitle İndeksi



#### 4.4. Şizofreni Hastalarının Beden- Kitle Endeksi, Yaş ve Cinsiyet Açısından Kontrol Grubu İle Karşılaştırılması

Şizofreni hastalarının metabolik parametrelerinin daha sağlıklı değerlendirilmesi amacı ile yaş, cinsiyet, beden kitle endeksi açısından eşleştirilmiş herhangi bir hastalığı olmayan gönüllü kişiler araştırmaya alınmıştır. Şizofreni hastalarının sağlıklı kontrol grubu ile yaş, cinsiyet ve beden-kitle endeksi açısından karşılaştırılması Tablo 4.4’de özetlenmiştir.

Tablo 4.4. Şizofreni hastalarının beden kitle endeksi, yaş ve cinsiyet açısından kontrol grubu ile karşılaştırılması

Parametre	Şizofreni Grubu	Kontrol grubu	z/ki kare/u	P
Yaş	39 (31-57)	42 (27-59)	-0,400	0,685
<b>Cinsiyet</b>				
<b>Erkek</b>	16 (53,3) 14 (46,7)	16 (53,3) 14 (46,7)	0.000	1.000
<b>Kadın</b>				
<b>BKİ</b>	30,09 (25,69-33,87)	31,18 (24,56-44,3)	-0,946	0,344

BKİ: Beden Kitle İndeksi

#### 4.5. Şizofreni Hastalarının Metabolik Parametrelerinin Kontrol Grubu İle Karşılaştırılması

Şizofreni hastaları açlık kan glukoz düzeyi, total kolesterol, Trigliserit, HDL, LDL, Hba1c, İnsulin, Leptin, Ghrelin seviyeleri açısından sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. Şizofreni hastalarında sağlıklı kontrollere göre leptin ve ghrelin düzeyleri anlamlı düzeyde daha az bulunmuştur ( $p<0,05$ ). Şizofreni hastalarının sağlıklı kontrollerle metabolik parametreler açısından karşılaştırılması Tablo 4.5’de özetlenmiştir.

Tablo 4.5. Şizofreni Hastalarının Metabolik Parametlerinin Kontrol Grubu ile Karşılaştırılması

Parametre	Şizofreni (n:30)	grubu Kontrol grubu (n: 30)	U	P
<b>Glukoz</b>	105,31 (86-160)	94,95 (74,7-222,8)	-2,743	0,060
<b>Total kolesterol</b>	193,7 (105,6-320)	207,40 (137,7-304,10)	-0,813	0,416

<b>Trigliserit</b>	160,3 (59,6-410)	116,65 (44,6-67,7)	-1,560	0,119
<b>HDL</b>	46,55 (27,10-76,10)	49,9 (27,2-77,3)	-1,434	0,152
<b>LDL</b>	110,24 (49,68-205,4)	121,92 (44,8-450)	-0,894	0,371
<b>Hba1c</b>	5,3 (2,56-6,7)	5,3 (4,3-8,5)	-0,334	0,739
<b>İnsulin</b>	12,5 (2,56-47,3)	5,3 9,13 (5,16-9,13)	-1,264	0,206
<b>Leptin</b>	1,47 (0,6-6,32)	2, 69 (0,49-12,26)	-2,661	0,017
<b>Ghrelin</b>	1,08 (0,7-7,9)	1,92 (0,29-9,44)	-2,772	0,008

BKİ: Beden kitle endeksi

#### 4.6. Klozapin/Norklozapin Oranının Şizofreni Hastalarının PANSS, ŞİLO ve Mini-Mental Test Puanları ile Korelasyonu

Şizofreni hastalarının Klozapin /Norklozapin oranları ile hastalarının klinik ölçeklerden aldıkları puanların korelasyonu değerlendirilmiştir. Klozapin/norklozapin düzeyi ile ŞİLO sosyal işlevselik (r: -0,397; p<0,05), ŞİLO toplam puanı (r: -0,398; p <0,05) ve Mini-mental (r: -0,423; p< 0,020) puanları arasında negatif bir korelasyon saptanmıştır. Klozapin/norklozapin oranının şizofreni hastalarının PANSS, ŞİLO ve Mini-Mental Test puanları ile korelasyonu Tablo 4.6'da sunulmuştur.

Tablo 4.6. Klozapin/Norklozapin Oranının Şizofreni Hastalarının PANSS, ŞİLO ve Mini-Mental Test Puanları ile Korelasyonu

Parametre	Korelasyon katsayısı (r)	P	
<b>PANSS</b>	<b>Pozitif</b>	0,278	0,136
	<b>Negatif</b>	0,224	0,235
	<b>Genel</b>	0,13	0,945
	<b>Toplam</b>	0,138	0,468
<b>ŞİLO</b>	<b>Sosyal</b>	-0,397	0,030*
	<b>Sağlık</b>	-0,329	0,76
	<b>Günlük Yaşam</b>	-0,259	0,167
	<b>Mesleki</b>	-0,253	0,177
	<b>Toplam</b>	-0,398	0,030*
<b>SMMT</b>		-0,423	0,020*

PANSS: Pozitif-Negatif Belirti Ölçeği; ŞİLO: Şizofreni Hastalarında İşlevsel İyileşme Ölçeği

#### 4.7. Klozapin/Norklozapin Oranının Şizofreni Hastalarının Nöropsikolojik Test Puanları ile Korelasyonu

Şizofreni hastalarının Klozapin/Norklozapin oranları ile hastaların nöropsikolojik testlerden aldıkları puanların korelasyonu değerlendirilmiştir. Klozapin/Norklozapin düzeyi ile İz Sürme Testi A arasında pozitif bir korelasyon ( $r: 0,524$ ;  $p < 0,003$ ), Rey toplam 5 arasında negatif bir korelasyon ( $r: -0,411$ ;  $p < 0,024$ ) saptanmıştır. Klozapin/norklozapin oranının şizofreni hastalarının nöropsikolojik test puanları ile korelasyonu Tablo 4.7’de sunulmuştur.

Tablo 4.7. Klozapin/Norklozapin Oranının Şizofreni Hastalarının Nöropsikolojik Test Puanları ile Korelasyonu

Bilişsel Test	Korelasyon katsayısı (r)	P
Uygulanan yönerge	0,161	0,396
Toplam doğru sayısı	-0,189	0,318
Toplam yanlış sayısı	0,196	0,299
Toplam perseveratif tepki sayısı	0,187	0,324
WCST		
Toplam perseveratif olmayan hata sayısı	0,115	0,545
Toplam perseveratif hata sayısı	0,40	0,835
Tamamlanan kategori sayısı	-0,307	0,990
Perseveratif hata yüzdesi	0,40	0,832
Kavramsal düzey tepki yüzdesi	-0,190	0,341
Kurulumu sürdürmede başarısızlığı	0,327	0,780
İz sürme testi		
İz Sürme Testi A	0,524	0,003
İz Sürme Testi B	0,312	0,093
Rey toplam 5	-0,411	0,024
Rey Sözel	-0,130	0,493
Öğrenme Testi		
Rey yakın bellek	-0,49	0,797
Rey uzak bellek		

WCST: Wisconsin Kart Eşleme Testi

#### 4.8. Klozapin/Norklozapin Oranının Şizofreni Hastalarının Metabolik Parametreleri ile Korelasyonu

Şizofreni hastalarının Klozapin/Norklozapin oranları ile hastaların metabolik parametrelerinin korelasyonu değerlendirilmiştir. Klozapin/Norklozapin düzeyi ile metabolik parametreler arasında korelasyon bulunamamıştır. Klozapin/norklozapin oranının şizofreni hastalarının metabolik parametreleri ile korelasyonu Tablo 4.8'de sunulmuştur.

Tablo 4.8. Klozapin/norklozapin Oranının Metabolik Parametreler ile Korelasyonu

Parametre	Korelasyon katsayısı (r)	P
BKİ	0,215	0,254
Glukoz	0,141	0,458
Total kolesterol	-0,27	0,887
Trigliserit	0,159	0,401
HDL	-0,136	0,475
LDL	-0,032	0,866
Hba1c	0,143	0,449
İnsulin	-0,018	0,926
Leptin	0,177	0,349
Ghrelin	0,157	0,408

BKİ: Beden kitle endeksi; HDL: High Density Lipoprotein; LDL: Low Density Lipoprotein

#### 4.9. Şizofreni Hastalarında İşlevselliği Yordayan Faktörler

ŞİLÖ toplam puanı için yapılan Multiple Lineer Regressyon Analizinde PANSS toplam puanı, WCST Toplam Perseveratif Hata Sayısı ve Rey Yakın Bellek Puanının ŞİLÖ toplam puanı açısından yordayıcı oldukları tespit edilmiştir (Tablo 4.9).

Tablo 4.9. ŞİLÖ Toplam Puanı ile ilişkili değişkenleri tespit etmeye yönelik regresyon analizi sonuçları

Değişkenler	ŞİLÖ Toplam Puanı		
	B	95%CI for B	p değeri
Yaş	-0.106	-0.612, 0.400	0.667
Cinsiyet (Erkek vs Kadın)	-2.477	-9.150, 4.196	0.448
BKİ	0.130	-0.440, 0.700	0.639
PANSS Toplam	-0.224	-0.438, -0.009	0.042*
WCST Toplam Perseveratif Hata Sayısı	-0.230	-0.410, -0.001	0.049*
REY Yakın Bellek	2.292	0.457, 4.128	0.017*
İz Sürme Testi A	0.029	-0.113, 0.171	0.673
İz Sürme Testi B	-0.007	-0.045, 0.032	0.721
Klozapin/Norklozapin oranı	-1.846	-4.393, 0.702	0.146

ŞİLÖ: Şizofreni Hastalarında İşlevsel İyileşme Ölçeği, BKİ: Beden Kitle İndeksi, PANSS: Pozitif-Negatif Belirti Ölçeği, WCST: Wisconsin Kart Eşleme Testi

## 5. TARTIŞMA

Tedaviye dirençli şizofreni tanısı bulunan, klozapin kullanmakta olan 30 şizofreni hastası ve 30 sağlıklı bireyin dahil edildiği çalışmada amaç, klozapin/norklozapin oranının şizofreni hastalarının bilişsel fonksiyonları, metabolik değerleri ve günlük işlevsellikleri üzerine olan etkisinin incelenmesidir.

### 5.1. Klozapin Kullanmakta Olan Tedaviye Dirençli Şizofreni Hastalarının Klozapin/Norklozapin Oranı İle Bilişsel İşlevler Arasındaki İlişki

Çalışmamıza katılmayı kabul eden tüm hastalara WKET, İz sürme Testi-A,B ve Rey İşitsel Sözel Akıcılık Testi ve SMMT yapılmıştır. Çalışma sonucunda klozapin/norklozapin oranı ile İz Sürme Testi A ve Rey İşitsel Sözel Akıcılık ve SMMT arasında bir korelasyon tespit edilmiştir. İz sürme testi A psikomotor hız ve dikkat fonksiyonlarını değerlendiren bir nörokognitif testtir. Çalışmamızda Klozapin/Norklozapin oranı arttıkça şizofreni hastalarının testi tamamlama sürelerinin artmış olduğu tespit edilmiştir. Testi tamamlama süresinin uzaması dikkat fonksiyonlarının ve psikomotor hızın azaldığını göstermektedir. Çalışmamızda Rey Sözel Akıcılık Testinde öğrenme işlevini değerlendiren test ile klozapin/norklozapin düzeyi arasında ters yönlü bir ilişki tespit edilmiştir. Şizofreni hastalarının klozapin/norklozapin oranı arttıkça öğrenme becerilerinin azaldığı bulunmuştur. SMMT ise hastaların yönelim, kayıt, dikkat-hesaplama, anımsama gibi temel bellek fonksiyonlarını değerlendiren bir testtir. Çalışmamızda SMMT’de alınan puanlar ile klozapin/norklozapin oranı arasında negatif yönde bir ilişki tespit edilmiştir.

Kolinerjik nörotransmisyon şizofreni hastalarının bilişsel işlevselliğinin değerlendirilmesinde temel bir rol oynamaktadır (Readler et al., 2007). Özellikle M1 muskarinik reseptörlerinin disfonksiyonun şizofrenide görülen bellek ve öğrenme becerilerinde azalma ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Bakker et al., 2018). Şizofreni hastalarında ölüm sonrası yapılan çalışmalarda hipokampus ve singulat girusta nAChR ekspresyonunda azalma olduğu tespit edilmiştir (Marutle et al., 2001; Martin-Ruiz et al., 2003). Şizofreni hastalarında yüksek oranda görülen sigara kullanımı, hastaların nAChR agonisti olan nikotini kendi kendini tedavi etme yöntemi olarak kullanma ihtiyacını açıklıyor olabilir. Antipsikotik ilaçların antikolinerjik yan etkileri de bulunmaktadır. Bazalda şizofreni hastalarında görülen kolinerjik transmisyondaki yetersizlikler antipsikotiklerin antikolinerjik etkileri ile

birleşince bilişsel fonksiyonlarda gerilemeye sebep olmaktadır. Dikkatin, bellek fonksiyonlarının ve işleyen belleğin antikolinerjik aktivite ile bozulduğu bildirilmektedir (Georgiou et al., 2021). Şizofreni hastalarında kullanılan ikinci kuşak antipsikotik ilaçların dozlarının yarıya inmesi ile birlikte bilişsel işlevlerde tespit edilen iyileşme, ikinci kuşak antipsikotiklerin antikolinerjik yan etkilerinin azalması ile açıklanmıştır (Tani et al., 2020). Klozapinin bilişsel fonksiyonlar üzerindeki etkisi diğer antipsikotik ilaçlardan farklıdır. Yüksek düzeyde antikolinerjik etkisi olan klozapinin bilişsel işlevler üzerindeki etkisi net değildir. Klozapinin bilişsel fonksiyonlar üzerindeki etkisi ile ilgili çalışmaların tutarsızlığı klozapinin CYP1A2 üzerinden metabolize olması ile ortaya çıkan norklozapin ile ilişki olduğunu belirten çalışmalar bulunmaktadır (Weiner et al., 2004). Norklozapinin ve klozapinin kolinerjik sistem üzerinde birbirine zıt etkileri bulunmaktadır. Klozapin M1, M3 ve M5 reseptörleri üzerinde antagonist etkiye sahiptir ve bu etkisi nedeni ile bilişsel fonksiyonların olumsuz etkilenmesi beklenmektedir. Norklozapin ise aynı reseptörler üzerinde parsiyel agonist etkiye sahiptir ve bilişsel fonksiyonları olumlu etkilemesi beklenmektedir (Raji et al., 2015). Carceller- Sindreu vd., (2014) yaptıkları bir çalışmada tedaviye dirençli şizofreni hastalarında bilişsel fonksiyon ile klozapin düzeyi arasında bir ilişki bulamamışlardır. Bu durumu aynı klozapin kan seviyesinde bile klozapin/norklozapin oranının %20- % 150 arasında değiştiğinin gösterilmesi ile açıklamışlardır (Bondersson and Lindstorm, 1988). Klozapin/norklozapin oranı ile çalışan bellek, dikkat ve yürütücü fonksiyonlar gibi bilişsel fonksiyonlar arasında negatif ilişki olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır (Weiner et al., 2004; Raji et al., 2010; Raji et al., 2015). Çalışmamızda da literatürde yer alan bilgilere paralel olarak bellek, dikkat, psikomotor hız ve öğrenme süreçleri ile klozapin/norklozapin oranı arasında negatif yönde bir ilişki olduğunu tespit ettik.

## **5.2. Klozapin Kullanmakta Olan Tedavi Dirençli Şizofreni Hastalarının Klozapin/Norklozapin Oranının Metabolik Parametreler İle İlişkisi**

Klozapin kilo alımı, metabolik sendrom, tip 2 diyabet ve hiperlipidemi gibi metabolik yan etkilere neden olmaktadır (Newcomer, 2007; Rummel-Kluge et al., 2010; Stroup et al., 2016). Klozapin CYP1A2 enzimi aracılığı ile norklozapine metabolize olmaktadır. Norklozapinin PC12 kültür hücrelerinde yapılan çalışmalarda daha sitotoksik olduğu gösterilmiştir (Dwyer et al., 2003). Fluvoksamin CYP1A2

üzerindeki inhibitör etkisi aracılığı ile klozapin/norklozapin oranını artırmaktadır (Olesen and Linnet, 2000). Lue vd. (2004) klozapine fluvoksamin eklenmesinin kilo alımı ve metabolik anormallikler üzerine olumlu etkisi olduğunu göstermişlerdir. Bu etkinin fluvoksaminin klozapin/norklozapin oranını artırarak gerçekleştiği düşünülmektedir. Ancak norklozapinin metabolik parametreler üzerindeki etkisi henüz netlik kazanmamıştır. Çalışmamızda klozapin/norklozapin oranının metabolik parametrelerle ilişkisi değerlendirilmiş, korelasyon saptanmamıştır.

Klozapinin agranülositoz, myokardit, ateş gibi sık görülen yan etkileri klozapinin inflamatuvar sistem üzerindeki etkilerinin tartışılmasına yol açmıştır (Kluge et al., 2009). Kilo düzenlenmesinde önemli bir rol oynayan leptin de inflamatuvar sistem üzerinde düzenleyici bir etkiye sahiptir. Monositler üzerinde etki ederek sitokinlerin ve eikosanoidlerin sentezini artırmaktadır (Otero et al., 2005). Klozapinin leptin üzerindeki etkilerini değerlendirmek üzere yapılan çalışmalarda klozapinin leptin düzeyini artırdığı gözlenmiştir (Jin et al., 2008). Klozapin/norklozapinin oranı arttıkça kilo alımının azaldığını gösteren çalışmalar olmakla birlikte bu oranın leptin ve ghrelin üzerindeki etkileri çalışılmamıştır. Çalışmamızda leptin ve ghrelin düzeyleri ile klozapin/norklozapin arasında bir ilişki saptanmamıştır. Çalışmamızın örneklem sayısının kısıtlı olması, çalışmaya dahil edilen şizofreni hastalarının tümünün klozapin dışında bir ya da daha fazla psikotrop kullanımının olması bu ilişkinin net değerlendirilmesini engellemiş olabilir. Ayrıca bu veriler klozapin/norklozapinin oranı ile kan şekeri, kan yağları, leptin ve ghrelin düzeyleri gibi metabolik parametrelerle ilişkisinin daha detaylı ve temkinli incelenmesine ihtiyaç duyulduğunu göstermektedir.

### **5.3. Klozapin Kullanmakta Olan Tedaviye Dirençli Şizofreni Hastalarının Klozapin/Norklozapin Oranının Günlük İşlevsellik Düzeyleri Arasındaki İlişki**

Günlük işlevselliklerinde yaşanan bozulma şizofreni hastalarının ve ailesinin yaşam kalitesini bozan faktörlerin başında gelmektedir. Klozapin kullanan tedaviye dirençli şizofreni hastalarının, klozapin/norklozapin oranlarının yürütücü fonksiyonlar ve bilişsel işlevler açısından ilişkisi değerlendirilmiş olsa da günlük işlevsellikleri üzerindeki etkisi günümüze kadar çalışılmamıştır. Çalışmamızda klozapin/norklozapin oranı ile şizofreni hastalarının işlevselliğini değerlendiren ŞİLÖ arasında ters bir ilişki ortaya konmuştur. Klozapin/norklozapin düzeyinin

azalmasının yürütücü fonksiyonlar, dikkat ve bellek işlevleri açısından güçlendirici etkisi olduğu çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir (Weiner et al., 2004; Raji et al., 2010; Raji et al., 2015). Klozapin/norklozapin düzeyinin azalmasının işlevsellikte artış ile ilişkili olması klozapin/norklozapin düzeyinin azalmasının bilişsel fonksiyonlarda ortaya çıkardığı iyileşmenin günlük işlevselliğe de yansıdığını göstermektedir.

#### **5.4. Klozapin Kullanmakta Olan Tedaviye Dirençli Şizofreni Hastalarında Yaşam Kalitesini Yordayan Faktörler**

Şizofreni hastalarının tedavisinde en temel hedeflerden biri psikososyal işlevsellikte iyileşmedir. Bu nedenle şizofreni hastalarının işlevselliğini yordayan faktörlerin belirlenmesi önemlidir. Çalışmamızda hastalığın şiddetinin, yürütücü fonksiyonların ve bellek fonksiyonlarının şizofreni hastalarının işlevselliğini yordadığını tespit ettik. Green vd., (2000) yaptıkları kesitsel bir çalışmada şizofreni hastalarında bulunan bilişsel alanlardaki bozulmanın kişilerin iş yaşamı, gündelik aktiviteleri ve karşılaştıkları problemleri çözme becerilerinin kişinin işlevsellik düzeyi ile ilişkili olduğu saptamıştır. İzlem çalışmaları da bu bulguları destekler niteliktedir. Smith vd., (2002) bir yılın sonunda görülen sosyal davranışlardaki düzelmenin, çalışma belleği, sözel bellek ve aynı zamanda düşünce bozuklukları ve negatif belirtilerce öngörülebileceğini saptamışlardır. İki buçuk yıl şizofreni hastaların takip edildiği bir çalışmada ise sözel bellek ve sözel yetilerin sosyal problem çözme yetisi ile ilişkisinin sürdüğü tespit edilmiştir (Addington and Addington, 2000). Onsekiz izlem çalışmasının sonuçlarının değerlendirildiği bir makalede ise bilişsel işlevlerin izlemde toplumsal işlevsellik ölçütlerini öngörebileceği belirtilmiştir (Green et al., 2004). Bilişsel bozulmanın daha belirgin olduğu şizofreni hastalarında içgörü eksikliğinin daha belirgin olduğu, bu durumun ise daha fazla tedaviyi bırakma ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (Siu et al., 2015). Bu açıdan da bakıldığında tedavinin sürdürülmesinde bilişsel işlevlerin ayrı bir önemi olduğu görülebilir. Şizofreni hastalarının işlevselliklerinin artırılmasında bilişsel rehabilitasyon yöntemlerinin de gündeme getirilmesi hastalığın iyileşmesine katkı sağlayacaktır.

## 6. SONUÇ

Çalışmamızda klozapin kullanan şizofreni hastalarında klozapin/norklozapin oranının hastaların dikkat, öğrenme, bellek ve psikomotor hız düzeyleri ve işlevsellikleri ile negatif yönde ilişkili olduğunu saptadık. Hastaların klozapin/norklozapin oranları ile metabolik parametreleri arasında bir ilişki bulamadık. Hastaların yürütücü fonksiyonlarının, bellek işlevlerinin ve hastalık şiddetinin hastaların psikososyal işlevselliklerini yordadığını tespit ettik. Şizofreni tedavisinde temel hedeflerden biri psiksosyal işlevsellikte düzelmedir. Bu nedenle psiksosyal işlevsellikte bozulmaya yol açan nedenlerin tespiti ve uygun müdahale yöntemleri ile bu faktörlerin rehabilitasyonun sağlanmasının şizofreni tedavisinde ayrı bir önemi bulunmaktadır. Bu nedenle şizofreni tedavisinde hastaların pozitif belirtilerini kontrol almaya çalışırken hastaların yürütücü fonksiyonlarını ve bellek işlevlerini güçlendirecek bilişsel rehabilitasyon tedavilerine de ağırlık verilmelidir.

## KAYNAKLAR

- Abou- Saleh, M.T. (2006). "Neuroimaging in psychiatry: an update.", *J Psychosom Res*, 61 (3): 2889-2993.
- Açıkgöz, D.G. (1995). "Bellek ve dikkat fonksiyonlarını ölçen nöropsikolojik testler faktör yapısının görgül ve istatistiksel yollardan değerlendirilmesi." Yüksek lisans tezi. Ankara, Hacettepe Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü.
- Addington, J. (2000). "Neurocognitive and social functioning in schizohrenia: a 2,5 year follow-up study." *Schizophrenia Res*, 44: 47-56.
- Ahima, R.S., Antwi, D.A. (2008). "Brain regulaion of appetite and satiety." *Endocrinol Metab Clin N Am*, 37: 811-823.
- Akdede Kıvrır, B.B., Yağcıoğlu Anıl, A.E., Alptekin, K. Turgut, T.I., Tümüklü, M., Yazıcı, K.M., Jayathilake, K., Tunca, Z., Göğüş, A., Meltzer, H. (2006). "A double-blind study of combination of clozapine with risperidone in patients with schizohrenia: effects on cognition." *J Clin Psychiatry*, 67: 1912-1919.
- Akdede, B.B. (2018). "Şizofreni ve Bilişsel İşlev"- (2018) A. Esen- Danacı, Ö. Böke, M.C. Saka, A.Erol, S.U. Kaymak (ed). Şizofreni ve Diğer Psikotik Bozukluklar (s. 297-302) Ankara: Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları
- Akgül Ö, Alptekin K (2018). "Şizofreninin Biyokimyası (Dopamin ve Diğerleri)" A. Esen- Danacı, Ö. Böke, M.C. Saka, A. Erol, S.U. Kaymak (ed). Şizofreni ve Diğer Psikotik Bozukluklar (s. 303-308). Ankara: Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları
- Akgül Ö, Alptekin K (2018). "Şizofreninin Nörogelişimsel Kökenleri" A. Esen- Danacı, Ö. Böke, M.C. Saka, A. Erol, S.U. Kaymak (ed). Şizofreni ve Diğer Psikotik Bozukluklar (s. 297-302) Ankara: Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları
- Allison, D.B., Mentore, J.L., Heo, M., Chandler, L.P., Cappelleri, J.C., Infante, M.C., Weiden, P.J.(1999). "Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis." *Am J Psychiatry*, 156:1686-1696.
- Amsler, H.A., Teerenhovi, L., Barth, E., Harjula, P., Vuopio, P. (1977). "Agranulocytosis in patients treated with clozapine: A study of Finnish epidemic." *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 56: 241-248.
- analysis." *Hist Psychiatry*, 18: 39-60.
- Anderson, C.M., Hogarty, G.E., Reiss, D.J. (1980). "Family treatment of adult schizophrenic patients: a psychoeducational approach." *Schizophr Bull*, 6: 490-505.
- Anderson, J.F., Wible, C.G., McCarley, R.W., Jakab, M., Kasai, K., Shenton, M.E. (2002). "An MRI study of temporal lobe anomalies and negative symptoms in chronic schizohrenia." *Schizophr Res*, 58 (2-3): 123-134.
- Atbaşoğlu, C. (2018) "Ayrırcı Tanı" A. Esen- Danacı, Ö. Böke, M.C. Saka, A. Erol, S.U. Kaymak (ed). Şizofreni ve Diğer Psikotik Bozukluklar (s.73-85) Ankara:Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları
- Austin, J., Marks, D. (2009). "Hormonal Regulators of Appetite." *Int J Pedairt Endocrinol*, 141753.
- Aydemir, Ö. (2018). "Şizofrenide Kullanılan Ölçekler" A. Esen- Danacı, Ö. Böke, M.C. Saka, A. Erol, S.U. Kaymak (ed). Şizofreni ve Diğer Psikotik Bozukluklar (s. 61-71). Ankara:Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları
- Başkak, B., Başkak, N.S., Devrimci Özgüven, H. (2018). "Psikoeğitim" A. Esen- Danacı, Ö. Böke, M.C. Saka, A. Erol, S.U. Kaymak (ed). Şizofreni ve Diğer Psikotik Bozukluklar (s. 519-534). Ankara: Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları

- Berthier, M.T., Paradis, A.M., Tchernof, A., Bergeron, J., Prud'homme, D., Després, J.P., Vohl, M.C. (2003) "The interleukin 6-174G/C polymorphism is associated with indices of obesity in men." *J Hum Genet*, 48:14-19.
- Bilder, R.M., Goldman, R.S., Volavka, J., Czobor, P., Hoptman, M., Sheitman, B., Lindermayer, J.P., Citrome, L., McEvoy, J., Kunz, M., Chakos, M., Cooper, T.B., Horowitz, T., L., Lieberman, J.A. (2002). "Neurocognitive effects of clozapine, olanzapine, risperidone and haloperidol in patients with chronic schizophrenia or schizoaffective disorder." *Am J Psychiatry*, 159: 1018-1028.
- Binbay, T., Alptekin, K., Elbi, H. Zağlı, N., Tanık, F.A., Özkınay, F., Onay, H., Van Os, J. (2012a). "Lifetime prevalence and correlates of schizophrenia and disorders with psychotic symptoms in the general population of İzmir, Turkey." *Türk Psikiyatri Derg*, 23: 149-60.
- Binbay, T., Ulaş, H., Alptekin, K., Elbi, H. (2012b). "Psychotic disorders among immigrants from Turkey in Western Europe: An overview of incidences, prevalence estimates and admission rates." *Türk Psikiyatri Derg*, 23: 53-62.
- Bishara, D., Taylor, D. (2008). "Upcoming agents for the treatment of schizophrenia: mechanism of action, efficacy and tolerability." *Drugs*, 68: 2269-2292.
- Bondesson, U., Lindstrom, L. H., (1988). "Determination of clozapine and its N-demethylated in plasma by use of gas chromatography-mass spectrometry with single ion detection." *Psychopharmacology*, 95: 472-475.
- Bora, E., Akdede, B.B., Alptekin, K. (2017). "Neurocognitive impairment in deficit and non-deficit schizophrenia. A meta-analysis." *Psychol Med*, 47(14): 2401-2413.
- Bora, E., Murray, R.M. (2014). "Meta-analysis of cognitive deficits in ultra-high risk to psychosis and first episode psychosis: do the cognitive deficits progress over, or after the onset of psychosis?" *Schizophrenia Bull*, 40 (4): 744-755.
- Bowie, C.R., Harvey, P.D. (2006). "Administration and interpretation of the Trail Making Test" *Nature Protocols* 1, 2277-2281.
- Breier, A., Schreiber, J.L., Dyer, J., Pickar, D. (1991). "National Institute of Mental Health Longitudinal Study of Chronic Schizophrenia. Prognosis and Predictors of Outcome." *Arch Gen Psychiatry*, 48 (3): 239-246.
- Buchanan, R.W., Kreyenbuhl, J., Kelly, D.L., Noel, J.M., Boggs, D.L., Fischer B.A., Himelhoch, S., Fang, B., Peterson, E., Aquino, P.A. (2010). "The 2009 Schizophrenia Port Psychopharmacological Treatment Recommendations and Summary Statements." *Schizophr Bull*, 36 (1): 71-93.
- Burstein, E.S., Ma, J., Wong, S., Gao, Y., Pham, E.I., Knapp, A.E., Nash, N.R., Olsson, R., Davis, R.E., Hacksell, U., Weiner, D.M., Brann, M.R. (2005). "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* 315: 1278-1287.
- Cangöz, B., Karakoç, E., Selekler, K. (2007). "Standardization Study of "Trail Making Test" for Turkish Adults and Elderly People (Ages 50 and over)." *Turkish Journal of Geriatrics*, 10 (Suppl. 2):73-82.
- Carceller-Sindreu, M., Portella, M.J., Carmona, C., Rametti, G., Puigdemont, D., Figueras, M., Villalta, L., Alvarez, E. (2014). "Neuropsychological effects of maintenance treatment with Clozapine in treatment-resistant psychotic disorder." *Actas Esp. Psiquiatr*, 42, 68-73.

- Cardno, A.G., Gottesman, I.I. (2000). "Twin studies of schizophrenia: from bow-and- arrow concordance to star wars Mx and functional genomics." *Am J Med Genet*, 97(1): 12-17.
- Chida, D., Osaka, T., Hashimoto, O., Iwakura, Y. (2006) "Combined interleukin-6 and interleukin-1 deficiency causes obesity in young mice." *Diabetes*, 55:971-977.
- Chouinard, G., Islam, M.Z., Kane, J., Krishnan, R., Lindenmayer, J.P., Potkin, S. (2003). concordance to star wars Mx and functional genomics." *Am J Med Genet*, 97(1): 12-17.conventional neuroleptic treatment on cognition in schizophrenia: opening a closed book." *Biol Psychiatry*, 55: 1013-1022.
- Crilly, J. (2007). "The history of clozapine and its emergence in the US market: a review and analysis." *Hist Psychiatry*, 18: 39-60.
- Çetin, M. (2021). "Klozapinin Tarihçesi." *Psikiyatristler ve Nörologlar İçin Klozapin El Kitabı Rubi Matbaa San ve Tic Ltd Şti, İstanbul 77-82. ISBN: 978-975-8267-25-5*
- De Hert, M., Correll, C.U., Bobes, J., Cetkovich-Bakmas, M., Cohen, D., Asai, I., Detraux, J., Gautam, S., Möller, H.J., Ndeti, D.M., Newcomer, J.W., Uwakwe, R., Leucht, S. (2011). "Physical illness in patients with severe mental disorders. I. Prevalence, impact of medications and disparities in health care." *World Psychiatry*, 10:52-77.
- De Leon, J., Diaz, F.J., Josiassen, R.C., Cooper, T.B., Simpson, G.M. (2005). "Does clozapine decrease smoking?" *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 29: 757-762.
- De Peri, L., Crescini, A., Deste, G., Poli-Fusar, P., Sacchetti, E., Vita, A. (2012). "Brain structural abnormalities at the onset of Schizophrenia and Bipolar Disorder: A Meta-analysis of Controlled Magnetic Resonance Imaging Studies." *Curr Pharm Des*, 18 (4): 486-494.
- Demler, T.L., Morabito, N.E., Meyer, C.E., Opler, L. (2016). "Maximizing clozapine utilization while minimizing blood dyscrasias: evaluation of patient demographics and severity of events." *Int Clin Psychopharmacol*, 31: 76-83.
- Drzyzga, L., Obuchowicz, E., Marcinowska, A., Herman, Z.S. (2006). "Cytokines in schizophrenia and the effects of antipsychotic drugs." *Brain Behav Immun*, 2006;20:532-545.
- Dwyer, D.S., Lu, X.H., Bradley, R.J. (2003). "Cytotoxicity of conventional and atypical antipsychotic drugs in relation to glucose metabolism." *Brain Res*, 971 (1), 31–39.
- Emiroğlu, B. (2009). "Şizofreni Hastalarında İşlevsel İyileşme Ölçeği'nin Türkçe versiyonunun geçerlilik ve güvenilirlik çalışması" Maltepe Üniversitesi, Sosyal Bilimler Enstitüsü
- Erol, A., Evren Kılıçaslan, E. (2018). "Şizofrenide Belirti Örüntüsü, Klinik ve Seyir." Esen-Danacı A, Böke Ö, Saka MC, Erol A, Kaymak SU, (ed). Şizofreni ve Diğer Psikotik Bozukluklar (s. 13-28) Ankara: Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları
- Ertan, T., Eker, E., Güngen, C. (1999). "The Standardised Mini Mental State Examination for Illiterate Turkish Elderly Poupulation: SMMSE-E. 2nd International Symposium on Neurophysiological and Neuropsychological Assessment of Mental and Behavioral Disorders." Bursa, Turkey, p.22-24.
- Fakra, E., Azorin, J.M. (2012). "Clozapine for the treatment of schizophrenia." *Expert Opin Pharmacother*, 13: 1923-1935.
- Finck, B.N., Johnson, R.W. (1997) "Anorexia, weight loss and increased plasma interleukin-6 caused by chronic intracerebroventricular infusion of interleukin-1beta in the rat." *Brain Res*, 761:333-337.

- Folstein, M.F., Folstein, S., Mc Hugh, P.R. (1975). "Mini Mental State" A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician." *J Psychiatr Res*, 12:189-198.
- Frago, L.M., Chowen, J.A. (2017). Involvement of Astrocytes in Mediating the Central Effects of Ghrelin. *Int J Mol Sci*, 2: 18 (3).
- Frydecka, D., Beszlej, J.A., Gościmski, P., Kiejna, A., Misiak, B., (2015). "Profiling cognitive impairment in treatment-resistant schizophrenia patients." *Psychiatry Res*, 235: 133–138. <http://dx.doi.org/10.1016/j.psychres.2015.11.028>.
- Georgiou, R., Lamnisos, D., Giannakou, K. (2021). "Anticholinergic Burden and Cognitive Performance in Patients With Schizophrenia: A Systematic Literature Review." *Front Psychiatry*, 28;12:779607. doi: 10.3389/fpsy.2021.779607.
- Gottesman, I.I., Laursen, T.M., Bertelsen, A., Mortensen, P.B. (2010). "Severe mental health disorders in offspring with 2 psychiatrically ill patients." *Arch Gen Psychiatry*, 67 (3): 252-257.
- Green, M.F., Kern, R.S., Braff, D.L., Mintz, J. (2000). "Neurocognitive deficits and functional outcome in schizophrenia: are we measuring the right stuff?" *Schizophr Bull*, 26: 119-136.
- Green, M.F., Kern, R.S., Heaton, R.K. (2004). "Longitudinal studies of cognition and community outcome in schizophrenia: implications for MATRICS." *Schizophrenia Res*, 72: 41-51.
- Güngen, C., Ertan, T., Eker, E., Yaşar, R., Engin, F. (2002). "Standardize Mini Mental Test'in Türk toplumunda hafif demans tanısında geçerlik ve güvenilirliği." *Türk Psikiyatri Derg*, 13:273-281.
- Halgeson, L. (1990). "Twenty Years' Follow-up First Psychiatric Presentation for Schizophrenia: What Could Have Been Prevented?" *Acta Psychiatr Scan*, 81 (3): 231-235.
- Harvey, P.D., Silverman, J.M., Mohs, R.C., Parella, M., White, L., Powchik, P., Davison, M., Davis, K.L. (1999). "Cognitive decline in late-life schizophrenia: a longitudinal study of geriatric chronically hospitalized patients" *Biol Psychiatry*, 45: 32-40.
- Hasan, A., Falkai, P., Wobrock, T., Lieberman, J., Glenthøj, B., Gattaz, W.F., Thibaut, F., Möller, H.J. (2012). "World Federation of Societies of Biological Psychiatry Guidelines for Biological treatment of Schizophrenia and the Management of Treatment Resistance." *World J Biol Psychiatry*, 13 (5): 318-378. hastalarına ruhsal toplumsal beceri eğitimi uygulanması ve sonuçları." *Anatolian*
- Heaton R.K., Chelune, G.S., Talley, J.L., Kay, G.G., Curtis, G. (1993) Wisconsin card sorting test manual: Revised and expanded. Odessa, TX: Psychological Assessment Resources
- Hegarty, J.D., Baldessarini, R.J., Tohen, M., Wateraux, C., Oepen, G. (1994). "One hundred Years of Schizophrenia: A Meta-Analysis of The Outcome Literature." *Am J Psychiatry*, 151 (10): 1409-1416
- Heinrichs, W.R., Zakzaniz, K.K. (1998). "Neurocognitive deficit in schizophrenia: a quantitative review of the evidence." *Neuropsychology*, 12 (3): 426-445.
- Helldi, L., Kane, J.M., Karilampi, U., Norlander, T., Archer, T. (2006). "Remission and cognitive ability in a cohort of patients with schizophrenia." *J Psychiatry Res*, 40 (8): 738-745.
- Hovington, C.L., Lepage, M. (2012). "Neurocognition and neuroimaging of persistent negative symptoms of schizophrenia." *Expert Rev Neurother*, 12(1): 53-69.

- Howes, O.D., Kapur, S. (2009). "The Dopamine Hypothesis of Schizophrenia: Version III-The Final Common Pathway." *Schizophr Bull*, 35 (3): 549-562.
- Howes, O.D., Murray, R.M. (2014). "Schizophrenia: an integrated sociodevelopmental-cognitive model." *Lancet*, 383 (9929): 1677-1687.
- Hsueh, H., He, Y., Kastin, A.J., Tu, H., Markadakis, E.N., Rogers, R.C., Fossier, P.B., Pan, W. (2009). Obesity induces functional astrocytic leptin receptors in hypothalamus. *Brain*, 132 (4): 889-902.
- Hyde, T.M., Nawroz, S., Goldberg, T.E., Bigelow, L.B., Ostrem, J.L., Weinberger, D.R., Kleinman, J.E. (1994). "Is there cognitive decline in schizophrenia? A cross-sectional study." *Br J Psychiatry*, 164: 594-600.
- Iawata, Y., Nakajima, S., Suzuki, T., Keefe, R.S., Plitman, E., Chung, J.K., Caravaggio, F., Mimura, M., Graff-Guerrero, A., Uchida, H. (2015). "Effects of glutamate positive modulators on cognitive deficits in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of double-blind randomized controlled trials." *Mol Psychiatry*, 20 (10): 1151-1160.
- Ingraham, L.J., Kety, S.S. (2000). "Adoption studies of schizophrenia." *Am J Med Genet* 97 (1): 18-22.
- Irani, F., Kalkstein, S., Moberg, E.A., Moberg, P.J. (2011). "Neuropsychological performance in older patients with schizophrenia: a meta-analysis of cross-sectional and longitudinal studies." *Schizophrenia Bull*, 37 (6): 1318-1326. in schizophrenia: International Suicide Prevention Trial (InterSePT)." *Arch Gen Psychiatry*, 60:82-91.
- Jin, H., Meyer, J.M., Mudaliar, S., Jeste, D.V. (2008). "Impact of atypical antipsychotic therapy on leptin, ghrelin and adiponectin." *Schizophr Res*, 100 (1-3): 70-85. *Journal of Psychiatry*, 18(2) 121-128.
- Kane, J., Honigfeld, G., Singer, J., Meltzer, H. (1988). "Clozapine for treatment-resistant schizophrenic. A double-blind comparison with chlorpromazine." *Arch Gen Psychiatry*, 45 (9): 789-796.
- Kapur, S., Zipursky, R., Jones, C., Remington, G., Houlei S. (2000). "Relationship between Dopamine D2 Occupancy, Clinical Response and Side Effects: A double blind PET study of first-episode schizophrenia." *Am J Psychiatry*, 64 (6): 633-647.
- Karakaş, S. (2004) "*BİLNÖT Bataryası El Kitabı: Nöropsikiyatrik testler için araştırma geliştirme çalışmaları.*" (s: 76-84) Ankara, Dizayn.
- Karakaş, S., Irak, M., Ersezgin, Ö.U. (1999) "Wisconsin Kart Eşleme Testi (WCST) ve Stroop Testi TBAG formu: Ölçülen özellikler açısından analizi." *Psikiyatri Psikoloji Psikofarmakoloji Dergisi*, 7(3): 179-192.
- Kay, S.R., Fiszbein, A., Opler, L.A. (1987). "The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for Schizophrenia." *Schizophrenia Bulletin*, 13(2):261-76.
- Kırlı, U., Binbay, T. (2018). "Psikoz ve Şizofreni Epidemiyolojisi" A. Esen- Danacı, Ö. Böke, M.C. Saka, A. Erol, S.U. Kaymak (ed). Şizofreni ve Diğer Psikotik Bozukluklar (s. 29-45). Ankara: Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları
- Kirkbride, J.B., Errazuriz, A., Croudace, T.J., Morgan, C., Jackson, D., Roydell, J., Murray, R.M., Jones, P.B. (2012). "Incidence of schizophrenia and other psychoses in England 1950-2009: a systematic review and meta-analysis." *Plos One*, 7: e 31660.
- Kluge, M., Schuld, A., Schacht, A., Himmerich, H., Dalal, M.A., Wehmeier, P.M., Hinze-Selch, D., Kraus, T., Dittmann, R.W., Pollmächer, T. (2009). "Effects of clozapine and olanzapine on cytokine systems are closely linked to weight gain and drug-induced fever." *Psychoneuroendocrinology*, 34 (1): 118-128.

- Kostakoğlu, A., Batur, S., Tiryaki, A., Göğüş, A. (1999). Pozitif ve negatif sendrom ölçeğinin (PANSS) Türkçe uyarlamasının geçerlilik ve güvenilirliği. *Türk Psikoloji Dergisi*, 14(44):23-32.
- Kronfol, Z., Remick, D.G. (2000). "Cytokines and the brain: implications for clinical psychiatry." *Am J Psychiatry*, 157:683-694.
- Kuappamaki, M., Syvalahti, E., Hietala, J. (1993). "Clozapine and N-desmethyclozapine are potent 5HT<sub>1C</sub> receptor antagonists." *Eur J Pharmacol*, 245: 179-182.
- Lameh, J., Burstein, E.S., Taylor, E., Weiner, D.M., Vanover, K.E., Bonhaus, D.W. (2007). "Pharmacology of N-desmethyclozapine." *Pharmacol. Ther.* 115 (2): 223-231. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pharmthera.2007.05.004>.
- Lett, T.A., Wallace, T.J., Chowdhury, N.I., Tiwari, A.K., Kennedy, J.L., Müller, D.J. (2012). Pharmacogenetics of antipsychotic-induced weight gain: review and clinical implications. *Mol Psychiatry*, 17:242-266.
- Leucht, S., Corves, C., Arbter, D., Engel, R.R., Li, C., Davis, J.M. (2009). "Second-generation versus First-Generation Antipsychotic drugs for Schizophrenia: A Meta-analysis." *The Lancet*, 373 (9657) 31-41.
- Linnert, K., Olesen, O.V. (1997). "Metabolism of clozapine by cDNA-expressed human cytochrome P450 enzymes." *Drug Metab Dispos*, 25: 1379-1382.
- Longitudinal Study of Chronic Schizophrenia. Prognosis and Predictors of Outcome." *Arch Gen Psychiatry*, 48 (3): 239-246.
- Lu, M.L., Lane, H.Y., Lin, S.K., Chen, K.P., Chang, W.H., (2004). "Adjunctive fluvoxamine inhibit clozapine-related weight gain and metabolic disturbances." *J. Clin. Psychiatry*, 65 (6): 766-771.
- Lutter, M., Sakata, I., Osborne-Lawrence, S., Rovinsky, S.A., Anderson, J.G., Jung, S., Birnbaum, S., Yanagisawa, M., Elmquist, J.K., Nestler, E.J., Zigman, J.M. (2008). "The orexigenic hormone ghrelin defends against depressive symptoms of chronic stress." *Nature Neuroscience*, 11: 752-753.
- Manica-Cattani, M.F., Bittencourt, L., Rocha, M.I., Algarve, T.D., Bodanese, L.C., Rech, R., Machado, M.M., Santos, G.F., Gottlieb, M.G., Schwanke, C.H., Piccoli, J.E., Duarte, M.F., Cruz, I.B. (2010). "Association between interleukin-1 beta polymorphism (+3953) and obesity." *Mol Cell Endocrinol*, 314:84-89.
- Martin-Ruiz, C.M., Haroutunian, V.H., Long, P., Young, A.H., Davis, K.L., Perry, E.K., Court, J.A. (2003). "Dementia rating and nicotinic receptor expression in the prefrontal cortex in schizophrenia." *Biol Psychiatry*, 54:1222-33. 10.1016/S0006-3223(03)00348-2
- Marutle, A., Zhang, X., Court, J., Piggott, M., Johnson, M., Perry, R., Perry, E., Nordberg, A. (2001) "Laminar distribution of nicotinic receptor subtypes in cortical regions in schizophrenia." *J Chem Neuroanat*, 22:115-26. 10.1016/S0891-0618(01)00117-X
- Mc Cleery, A., Ventura, J., Kern, R.S. (2014). "Cognitive functioning in first-episode schizophrenia. MATRIC consensus cognitive battery (MCBB) profile of impairment." *Schizophrenia Res*, 57: 33-39.
- McGrath, J., Saha, S., Chant, D., Wellham, J. (2008). "A systematic review of the incidence, prevalence and mortality." *Epidemiol Rev*, 30: 67-76.
- Meltzer, H.Y., Alphas, L., Green, A.I., Altamura, A.C., Anand, R., Bertoldi, A., Bourgeois, M., Mendoza, M.C., Lindenmayer, J.P. (2009). "N-desmethyclozapine: is there evidence for its "International Suicide Prevention Trial Study Group. Clozapine treatment for suicidality in schizophrenia: International Suicide Prevention Trial (InterSePT). " *Arch Gen Psychiatry*, 60: 82-91.

- Merinkangas, K.R., Karayiorgou, M. (2015). "Genetics of Psychiatric Disorders" A, Tasman, J, Kay, J.A. Lieberman, M.B. First, M.B. Riba (Ed) *Advances in Genetic Epidemiology and Molecular Genetics*. (s. 264-271) West Sussex. John Wiley & Sons.
- Mesholam-Gately, R.I., Giuliano, A.J., Goff, K.P., Faraone, S.V., Seidman, L.J. (2009). "Neurocognition in first episode schizophrenia: a meta-analysis review." *Neuropsychology*, 23 (3): 319-336.
- Meyer, U., Schwarz, M.J., Muller, N. (2011). "Inflammatory processes in schizophrenia: a promising neuroimmunological target for the treatment of negative/cognitive symptoms and beyond." *Pharmacol Ther*, 132:96-110.
- Meyer-Linderberg, A. (2010). "From maps to mechanisms through neuroimaging of schizophrenia." *Nature*, 448 (7321): 194-202.
- Mishara, A.L., Goldberg, T.E. (2004). "A meta-analysis and critical review of the effects of conventional neuroleptic treatment on cognition in schizophrenia: opening a closed book." *Biol Psychiatry*, 55: 1013-1022.
- Mockler, D., Riordan, J., Sharma, T. (1997). "Memory and intellectual deficits do not decline with age in schizophrenia." *Schizophrenia Res* 26: 1-7.
- Modinos, G., Costafreda, S.G., van Tol, M.J., McGuire, K.P., Aleman, A., Allen, P. (2013). "Neuroanatomy of auditory verbal hallucinations in schizophrenia: a quantitative meta-analysis of voxel-based morphometry studies." *Cortex*, 49 (4): 1046-55.
- Moghaddam, B. (2003). "Bringing order to glutamate chaos in schizophrenia." *Neuron*, 40 (5): 881- 884.
- Mohamed, S., Paulsen, J.S., O'Leary, D., Arndt, S., Andreasen, N. (1999). Generalized cognitive deficits in schizophrenia: a study of first-episode patients. *Arch Gen Psychiatry*, 56 (8): 749-754.
- Moon, M., Kim, H.G., Hwang, L., Seo, J.H., Kim, H., Hwang, S., Kim, S., Lee, D., Chung, H., Oh, M.S., Lee, K.T., Park, S. (2009). "Neuroprotective effect of ghrelin in the 1-methyl-4 phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine Mouse model of parkinson's disease by blocking microglial activation." *Neurotox Res*, 15: 332-347.
- Mori, A., Mauro, Y., Iwai, M., Sato, H., Takeuchi, Y. (2005). "UDP-glucuronosyltransferase 1A4 polymorphism in a Japanese population and kinetics of clozapine glucuronidation." *Drug Metab Dispos*, 33: 672-675.
- Mortimer, A.M. (1997). "Cognitive function in schizophrenia- Do neuroleptics make a difference?" *Pharmacol Biochem Behav*, 56: 789-795.
- Müller, T.D., Nogueiras, R., Andermann, M.L., Andrews, Z.B., Anker, S.D., Argente, J., Batterham, R.L., Benoit, S.C., Bowers, C.Y., Broglio, F., Casanueva, F.F., D'Alessio, D., Depoortere, I., Geliebter, A., Ghigi, E., Cole, P.A., Cowley, M., Cummings, D.E., Dagher, A., Diano, S., Dickson, S.L., Diequez, C., Granata, R., Grill, H.J., Grove, K., Habegger, K.M., Heppner, K., Heiman, M.L., Holsen, L., Holst, B., Inui, A., Johnson, J.O., Kirchner, H., Korbonits, M., Lopez, M., Yun, S., Tong, J., Zigman, J.M., Kojima, M., Kangawa, K., Horvath, T., Tschöp, M.H. (2015). " Ghrelin" *Mol Metab*, 4: 437-460.
- Nakazato, M., Murakami, N., Date, Y., Kojima, M., Matsuo, H., Kangawa, K., Matsukura, S. (2001). "A role for ghrelin in the central regulation of feeding." *Nature*, 409: 194-198.
- Newcomer, J.W. (2007). "Antipsychotic medications: metabolic and cardiovascular risk." *J Clin Psychiatry*, 68 (Suppl. 4), 8-13.
- Olabi, B., Ellison-Wright, I., McIntosh, A.M., Wood, S.J., Bullmore, E.D., Lawrie, S.M. (2011). "Are These Progressive Brain Changes In schizophrenia? A Meta-analysis of Structural Magnetic Resonance Imaging Studies." *Biol Psychiatry*, 70 (1): 88-96.

- Olesen, O.V., Linnet, K. (2000). "Fluvoxamine-Clozapine drug interaction: inhibition in vitro of five cytochrome P450 isoforms involved in clozapine metabolism." *J. Clin. Psychopharmacol.* 20 (1), 35–42.
- Otero, M., Lago, R., Lago, F., Casanuave, F., Dieguez, C., Gomez-Reino, J.J., Guallillo, O. (2005). "Leptin, from fat to inflammation: old questions and new insights." *FEBS Letters*, 579: 295-301.
- Owen, M.J., Sawa, A., Mortensen, P.B. (2016). "Schizophrenia." *Lancet*, 6736, 1–12. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01121-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01121-6).
- Özdemir, H.İ., Eker, M.Ç., Zengin, B., Yılmaz, D.A., Haznedaroğlu, D.İ., Çınar, C., Kitiş, Ö., Akay, A., Gönül, A.S. (2012). "Gray Matter Changes in Patients with Deficit Schizophrenia and non- Deficit Schizophrenia." *Turkish Journal of Psychiatry*, 23 (4): 237-246.
- Öztürk OM, Uluşahin A. (2016). "*Ruhsal Bozukluklarda İlaç Sağaltımı* O.M. Öztürk, A. Uluşahin (ed). Ruh Sağlığı ve Bozuklukları s.548 Ankara: Nobel Tıp Kitapevleri
- Pan, W., Hsueh, H., Xu, C., Wu, X., Bouret, S.G., Kastin, A.J. (2011). Astrocytes modulate distribution and neuronal signalling of leptin in the hypothalamus of obese Avy mice. *J Mol Neurosci*, 43: 478-84.
- Pekkala, E., Merinder, L. (2002). "Psychoeducation for schizophrenia." *Cochrane Database Syst Rev*, 2: CD002831. Pharmacogenetics of antipsychotic-induced weight gain: review and clinical implications. *Mol Psychiatry*, 17:242-266.
- Polat, I., Gönül, A.S. (2018) "Şizofrenide Nörogörüntüleme" A. Esen-Danacı, Ö. Böke, M.C. Saka, A. Erol, S.U. Kaymak (ed) Şizofreni ve Diğer Psikotik Bozukluklar. (s.292-296) Ankara: Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları
- Pollmacher, T., Haack, M., Schuld, A., Kraus, T., Hinze-Selch, D. (2000). Effects of antipsychotic drugs on cytokine networks. *J Psychiatr Res* 2000;34:369-382.
- Potkin, S.G., Bera, R., Gulasekaram, B., Costa, J., Hayes, S., Jin, Y., Richmond, G., Carreon, D., Sitanggan, K., Gerber, B. (1994). "Plasma clozapine concentrations predict clinical response in treatment-resistant schizophrenia." *J Clin Psychiatry*, 55 (Suppl B): 133-136.
- Purdon, S.E., Jones, B.D., Stip, E., Labella, A., Addington, D., David, S.R., Breier, A., Tollefson, G.D. (2000). "Neuropsychological change in early phase schizophrenia during 12 months of treatment with olanzapine, risperidone or haloperidol." *Arch Gen Psychiatry*, 57: 249-258.
- Raedler, T.J., Bymaster, F.P., Tandon, R., Copolov, D., Dean, B. (2007). "Towards a muscarinic hypothesis of schizophrenia." *Mol Psychiatry*. 12:232–46. [10.1038/sj.mp.4001924](http://dx.doi.org/10.1038/sj.mp.4001924)
- Rajji, T.K. (2015). "Response to Thornton et al." *Am. J. Psychiatry*, 172, 1259–1260. <http://dx.doi.org/10.1176/appi.ajp.2015.15070899r>.
- Rajji, T.K., Mulsant, B.H., Davies, S., Kalache, S.M., Tsoutsoulas, C., Pollock, B.G., Remington, G., (2015). "Prediction of working memory performance in schizophrenia by plasma ratio of clozapine to N-desmethylclozapine." *Am. J. Psychiatry*, 172, 579–585.
- Rajji, T.K., Uchida, H., Ismail, Z., Ng, W., Mamo, D.C., Remington, G., Pollock, B.G., Mulsant, B.H. (2010). "Clozapine and global cognition in schizophrenia." *J Clin Psychopharmacol*, 30, 431–436. <http://dx.doi.org/10.1097/JCP.0b013e3181e69060>.
- Rey A. (1941). "L'examen psychologique dans les cas d'encephalopathie traumatique." *Archives de Psychologi.* 28:286-340.

- Rummel-Kluge, C., Komossa, K., Schwarz, S., Hunger, H., Schmid, F., Lobos, C.A., Kissling, W., Davis, J.M., Leucht, S., (2010). "Head-to-head comparisons of metabolic side effects of second generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia: a systematic review and meta- analysis." *Schizophr Res*, 123 (2–3), 225–233.
- Sağkan Öztürk, A., Kontas, A.T. (2015). "Serum Dilatasyonlu ve Omazum Kontipasyonlu Sütçü Sığırlarda Motilite Hormonlarının Değerlendirilmesi." *Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakülte Dergisi*, 21 (6): 919-922.
- Sağkan, Ö.A., Demir, E.A., Öztürk, A. (2016). Prokinetics stimulate the increase of ghrelin in mice. *Bratisi Lej Listy*, 117 (12) 726-29.
- Saha, S., Chant, D., Welham, J., McGrath, J. (2005). "A systematic review of the prevalence of schizophrenia." *Plos Med*, 2: e 141.
- Saka, M.C. (2018). "Şizofreni Genetiği" In: Esen-Danacı A, Böke Ö, Saka MC, Erol A, Kaymak SU, editors. Şizofreni ve Diğer Psikotik Bozukluklar. 2 ed. Ankara: *Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları*, 267-280.
- Saka, M.C. (2018). "Şizofrenide İlaç Tedavileri" In: Esen-Danacı A, Böke Ö, Saka MC, Erol A, Kaymak SU, editors. Şizofreni ve Diğer Psikotik Bozukluklar. 2 ed. Ankara: *Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları*, 389-410.
- Saykin, A.J., Shtasel, D.L., Gur, R.E., Kester, D.B., Mozley, L.H., Stafiniak, P., Gür, R.C. (1994). "Neuropsychological deficit in neuroleptic naive patients with first episode of schizophrenia." *Arch Gen Psychiatry*, 51 (2): 124-131.
- Schafer, J., Grangrande, E., Weinberger, D.R., Dickinson, D. (2013). "The global cognitive impairment in schizophrenia consistent over decades and around the World." *Schizophr Res*, 150: 52-50.
- Schellekens, H., Finger, B.C., Dinan, T.G., Cryan, J.F. (2012). "Ghrelin signaling and obesity: At the interface of stress, mood and food reward." *Pharmacology and Therapeutics*, 135: 316-326.
- Shirazi-Southall, S, Rodriguez, D.E., Nomikos, G.G., (2002).<sup>[1]</sup>Effects of typical and atypical antipsychotics and receptor selective compounds on acetylcholine efflux in the hippocampus of the rat. *Neuropsychopharmacology* 26, 583–594. [http://dx.doi.org/10.1016/S0893-133X\(01\)00400-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0893-133X(01)00400-6).
- Sigmundson, T., Sucking, J., Maier, M., Williams, S., Bullmore, E., Greenwood, K., Fukuda, R., Ron, M., Toone, B. (2001). "Structural Abnormalities in Frontal, Temporal and Limbic Regions and Interconnecting White Matter Tracks in Schizophrenic Patients with Prominent Negative Symptoms." *Am J Psychiatry*, 158: 234-43.
- Simeone, J.C., Ward, A.J., Rotella, P., Collins, J., Windisch, R. (2015). "An evaluation of variation in published estimates of schizophrenia prevalence from 1990 horizontal line 2013: a systematic literature review." *BMC Psychiatry*, 15: 193.
- Singh, J., Kour, K., Jayaram, M.B. (2012). "Acetylcholine inhibitors for schizophrenia." *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Issue . Art No: CD007967.
- Siu, C.O., Harvey, P.D., Agid, O. (2015). "Insight and subjective measures of quality of life in chronic schizophrenia." *Schizophr Res*, 2(3): 127-132.
- Smith, T.E., Hull, J.W., Huppert, J.D., Silverstein, S.M. (2002). "Recovery from psychosis in schizophrenia and schizoaffective disorder: symptoms and neurocognitive ratelimiters for the development of social behavior skills." *Schizophrenia Res*, 55: 229-237.

- Söğütlü, L., Özen, Ş., Varlık, C., Güler, A. (2017). "Toplum ruh sağlığı merkezinde şizofreni hastalarına ruhsal toplumsal beceri eğitimi uygulanması ve sonuçları." *Anatolian Journal of Psychiatry*, 18(2) 121-128.
- Stahl, S.M. (2013). "Stahl's essential psychopharmacology: neuroscientific basis and practical application" Stephan M. Stahl (ed) s: 86 United Kingdom: Cambridge University Pres.
- Stroup, T.S., Gerhard, T., Crystal, S., Huang, C., Olfson, M., (2016). Comparative effectiveness of clozapine and standard antipsychotic treatment in adults with schizophrenia. *Am. J. Psychiatry*, 173 (2), 166–173.
- Sur, C., Mallorga, P.J., Wittmann, M., Jacobson, M.A., Pascarella, D., Williams, J.B., Brandish, P.E., Pettibone, D.J., Scolnick, E.M., Conn, J.C. (2003). "N-desmethyloclozapine, an allosteric agonist at muscarinic 1 receptor, potentiates N-methyl-D-aspartate receptor activity." *Proc Natl Acad Sci USA*, 100: 13674-13679.
- Tani, H., Takasu, S., Uchida, H., Suzuki, T., Mimura, M., Takeuchi, H. (2020). "Factors associated with successful antipsychotic dose reduction in schizophrenia: a systematic review of prospective clinical trials and meta-analysis of randomized controlled trials." *Neuropsychopharmacology*, 45(5):887-901. doi:10.1038/s41386-019-0573-7.Epub2019Nov26.
- Taylor, D.M. (2017). "Clozapine for treatment-resistant schizophrenia: Still the gold standard?" *CNS Drugs*, 31: 177-180.
- Thaler, J.P., Yi, C.X., Schur, E.A., Guayenet, S.J., Hwang, B.H., Dietrich, M.O., Xiolin, Z., Sarruf, D.A., Izgur, V., Maravilla, K.R., Nguyen, H.T., Fischer, D.J., Matsen, M.E., Wisse, B.E., Morton, G.J., Horvath, T.L., Baskin, D.G., Tschöp, M.H., Schwartz, M.W. (2012). "Obesity is associated with hypothalamic injury in rodents and humans." *J Clin Invest*, 122: 153-162.
- Thorleifsson, G., Walters, G.B., Gudbjartsson, D.F., Steinthorsdottir, V., Sulem, P., Helgadóttir, A., Stykarsdóttir, U., Olafsdóttir, G.H., Jonsson, T., Jonsson, F., Borch-Johnsen, K., Hansen, T., Andersen, G., Jorgensen, T., Lauritzen, T., Aben, K.T., Verbeek, A.L., Roeleveld, N., Becker, D.M., Gulcher, J., Kiemeneý, A.L., Pedersen, O., Kong, A., Thorsteinsdóttir, U., Stefansson, K. (2009). Genome-wide association yields new sequence variants at seven loci that associate with measures of obesity. *Nat Genet*, 41:18-24.
- Tiihonen, J., Lönnqvist, J., Wahlbeck, K., Klaukka, T., Niskanen, L., Tanskanen, A., Haukka, J. (2009). "11-year follow-up of mortality in patients with schizophrenia: a population-based cohort study (FIN11 study)." *Lancet*, 374: 620-627.
- Tully, L.M., Lincoln, S.H., Hooker, C.I. (2014). "Lateral prefrontal cortex activity during cognitive control of emotion predicts response to emotional stress in schizophrenia." *Neuroimage: Clinical*, 6: 43-53.
- Türkeş, N., Can, H., Kurt, M., Dikeç, B.E. (2015) "A Study to Determine the Norms for the Trail Making Test For the Age Range of 20-49 in Turkey." *Türk Psikiyatri Derg*, 26 (Suppl. 3):189-96.
- Uzun, Ö., Özşahin, A., Özmenler, K.N., Doruk, A., Battal, S. (2000). "Clozapine in treatment-resistant schizophrenia: follow-up study for three years." *Klinik Psikofarmakoloji Bulteni*, 10: 74-80.
- Uzun, Ö. (2020). "Klozapinin nadir görülen ciddi yan etkileri." *Klinik Psikiyatri Dergisi*, 23: 495-502. Van der Meer, L., Swart, M., Van der Velde, J (2014). "Neural correlates of Emotion Regulation in Patients with Schizophrenia and non-affected Siblings." *Plos One*, 9 (6): e99667.

- Van den Top, M., Lee, K., Whyment, A.D., Blanks, A.M., Spanswick, D. (2004). "Oroxeigen-sensitive NPY/AgRP pacemaker neurons in the hypothalamic arcuate nucleus." *Nature Neuroscience*, 7(5): 493-494.
- Van Os, J., Krabbendam, L., Myin-Germeys, I., Delespaul, P. (2005). "The schizophrenia envirome." *Curr Opin Psychiatry*, 18: 141-5.
- Van Os, J., Linscott, R.J., Myin-Germeys, I., Delespaul, P., Krabbendam, L. (2009). "A systematic review and metaanalysis of the psychotic continuum: evidence from a psychosis proneness- persistence-impairment model of psychotic disorder." *Psychol Med*, 39: 179-95.
- Varma, S., Bishara, D., Besag, F.M., Taylor, D. (2011). "Clozapine-related EEG changes and seizures: Dose and plasma-level relationships." *Ther Adv Psychopharmacol*, 2011; 1: 47-66.
- Vernon, J.A., Grudnikoff, E., Seidman, A.J., Frazier, T.W., Vemulapali, M.S., Pareek, P., Goldberg, T.E., Kane, J.M., Correll, C.U. (2014). "Antidepressants for cognitive impairment- A systematic review and meta-analysis." *Schizophrenia Res*, 385- 394.
- Waddington, J., Yousesef, H.A. (1996). "Cognitive dysfunction in chronic schizophrenia followed respectively over 10 years and its longitudinal relationship to emergence of tardive dyskinesia." *Psychol Med*, 26: 681- 688.
- Waddington, J.L., Kapur, S., Remington, G.J. (2003). "The neuroscience and clinical psychopharmacology of first and second generation antipsychotic drugs." *Schizophrenia*. SR Hirsch, D Weinberger (Ed), Oxford, UK, Blackwell Science Ltd., s: 421-441.
- Wallenius, V., Wallenius, K., Ahren, B., Rudling, M., Carlsten, H., Dickson, S.L., Ohlsson, C., Jansson, J.O. (2002). "Interleukin-6-deficient mice develop mature-onset obesity." *Nat Med*, 8:75-79.
- Weiner, D.M., Meltzer, H.Y., Veinbergs, I., Donohue, E.M., Spalding, T.A., Smith, T.T., Mohell, N., Harvey, S.C., Lamah, J., Nash, N., Vanover, K.E., Olsson, R., Jayathilake, K., Lee, M., Levey, A.I., Hacksell, U., Burstein, E.S., Davis, R.E., Brann, M.R. (2004). "The role of M1 muscarinic receptor agonism of N-desmethyloclozapine in the unique clinical effects of clozapine." *Psychopharmacol (Berl)*, 177: 207-216.
- Wicinski, M., Wecclewicz, M.M. (2018). "Clozapine-induced agranulocytosis/granulocytopenia: mechanisms and monitoring." *Curr Opin Hematol*, 25: 22-28.
- Wong, J., Delva, N. (2007). "Clozapine-induced seizures: Recognition and treatment." *Can J Psychiatry*, 52: 457-463.
- Woodward, N.D., Purdon, S.E., Meltzer, H.Y., Zald, D.H. (2005). "A meta-analysis of neuropsychological change to clozapine, olanzapine, quetiapine and risperidone in schizophrenia." *Inter J of Neuropsychopharmacol*, 8 (3): 457-472.
- Wysokinski, A., Kloszewska, I. (2014). "Mechanisms of increased appetite and weight gain induced by psychotropic medications." *J Adv Clin Pharmacol*, 1:12-33.
- Yağcıoğlu, A.E., Gürel, Ş.C. (2010). "Atipik Antipskötikler" Yüksel N (ed) Temel Psikofarmakoloji 1. Baskı Ankara: Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları; s: 806-865.
- Yıldız, M. (2018). "Şizofrenide Toplumsal Beceri Eğitimi" In: Esen-Danacı A, Böke Ö, Saka MC, Erol A, Kaymak SU, editors. Şizofreni ve Diğer Psikotik Bozukluklar. 2 ed. Ankara: Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları; p. 535-546.
- Yura, S., Itoh, H., Sagawa, N., Yamanmoto, H., Masuzaki, H., Nakao, K., Kawamura, M., Takemura, M., Kakui, K., Ogawa, Y., Shingo, F. (2005). "Role of premature leptin surge in obesity resulting from intrauterine undernutrition." *Cell Metab*, 1: 371-378.

Zhang, Z.J., Yao, Z.J., Liu, W., Fang, Q., Reynolds, G.P (2004). "Effects of antipsychotics on fat deposition and changes in leptin and insulin levels. Magnetic resonance imaging study of previously untreated people with schizophrenia." *Br J Psychiatry*, 184:58-62.



## EKLER

### Ek1. Etik Kurul Kararı



T.C.  
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ  
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Sayı: B.30.2.ODM.0.20.08/02-59

15.02.2021

Sayın Prof Dr Mustafa Ayyıldız

Etik Kurulumuza sunmuş olduğunuz **Araştırmanın Açık Adı: Şizofreni hastalarında klozapin/norklozapin seviyesinin metabolik yan etkiler, kognitif fonksiyonlar ve işlevsellik üzerine etkisi** başlıklı OMÜ KAEK 2021/ 755 Karar nolu Biyokimya çalışması nitelikli araştırma projeniz amaç, gerekçe, yaklaşım ve yöntemle ilgili açıklamaları açısından Klinik Araştırmalar Etik Kurulu yönergesine göre incelenmiş ve etik açıdan bir sakınca olmadığına, çalışmanın süresi 6 ayı geçerse 6 aylık bildirimlerinin yapılmasına, çalışma tamamlandıktan sonra sonucunun tarafımıza en geç üç(3) ay içerisinde bildirilmesine 29.01.2021 tarihli Etik kurulumuzda oy birliği ile karar verilmiştir.

Bilgilerinize arz/rica ederim.

Prof.Dr.Ramis ÇOLAK  
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanı

## Ek 2. Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği

POZİTİF VE NEGATİF SENDROM ÖLÇEĞİ (PANSS):

POZİTİF BELİRTİLER ÖLÇEĞİ (P):

P1. SANRILAR:

Temeli olmayan, gerçekdışı, alışılmamış ve garip inançlardır. Değerlendirmede temel alınacak veriler, görüşmede hastanın kendisinin ifade ettiği düşüncelerin içeriği ve bu düşüncelerin tedavi ekibi veya ailenin aktardığı üzere, sosyal ilişkiler ve davranış üzerindeki etkisidir.

1 YOK: Tanımla ilgili bir özellik yoktur.

2 ÇOK HAFİF: Bozukluğun varlığı şüphelidir; normal sınırları zorlayabilir.

3 HAFİF: Billurlaşmamış, müphem ve kuvvetle bağlanılmamış bir veya iki sanrı vardır. Sanrılar düşünmeyi, sosyal ilişkiler veya davranışı etkilemez.

4 ORTA: Zayıf yapılanmış, sabit olmayan, çok sayıda ve biçim değiştiren sanrılar vardır veya birkaç tane tam oluşmuş ve düşünmeyi, sosyal ilişkiler veya davranışı ara sıra etkileyen sanrılar vardır.

5 ORTA/AĞIR: Kuvvetle bağlanılmış, çok sayıda sanrı vardır ve ara sıra düşünmeyi, sosyal ilişkileri veya davranışı etkilemektedir.

6 AĞIR: Billurlaşmış, muhtemelen iyi düzenlenmiş, kuvvetle inanılmış ve düşünmeyi, sosyal ilişkileri ve davranışı açıkça etkileyen sanrılar kümesi vardır.

7 ÇOK AĞIR: Çok iyi düzenlenmiş veya çok sayıda olan ve hastanın yaşamını önemli derecede etkileyen sanrılar kümesi vardır. Bu durum, hasta veya yakınlarının güvenliğini de etkileyebilecek düzeyde, sorumsuz ve uygunsuz davranışlara sıklıkla neden olabilmektedir.

P2. DÜŞÜNCE DAĞINIKLIĞI:

Hedefe yönelik işleyişin bozulduğu dağınık düşünce süreci ile karakterizedir; ör: çevresellik, teğetsellik, çağrışımlarda kopukluk, sonuca bağlanamama, belirgin anlamsızlık veya düşünce blokları. Değerlendirmede temel alınacak veri görüşmede gözlenen bilişsel-sözel süreçtir.

1 YOK: Tanımla ilgili özellik yoktur.

2 ÇOK HAFİF: Bozukluğun varlığı şüphelidir; normal sınırları zorlayabilir.

3 HAFİF: Düşünce çevresel, teğetsel veya mantık dışıdır. Düşünceleri hedefe yönlendirmede bir miktar güçlük vardır ve baskı altında çağrışımlarda kopukluk gözlenebilir.

4 ORTA: Konuşmalar kısa ve iyi yapılanmış olduğunda düşünceler toparlanabilmektedir, ancak daha karmaşık konuşmalar olduğunda veya hafif baskı altında çağrışımlarda gevşeme, konudan uzaklaşma olabilmektedir.

5 ORTA/AĞIR: Baskı altında olunmadığında bile sıklıkla konu dışı konuşma, konular arasındaki ilişkileri kuramama veya çağrışımlarda kopukluk ile kendini gösteren biçimde düşünce toparlamada güçlük vardır.

6 AĞIR: Düşünmede, sürekli olarak belirgin derecede konu dışına çıkma ve düşünce sürecinde bozulmaya yol açacak şekilde, ciddi ölçüde sapma ve tutarsızlık vardır.

7 ÇOK AĞIR: Düşünceler hastanın anlaşılmaz olmasına yol açacak düzeyde bozulmuştur. Çağrışımlardaki belirgin kopukluk hiçbir şekilde iletişim kurulamamasına neden olmaktadır (ör: kelime salatası veya mutizm).

### P3. VARSANILAR:

Dış uyaranlarla oluşturulmayan algıların varlığının sözel olarak bildirilmesi veya davranışlarla ortaya konmasıdır. Bu algılar işitme, görme, koku varsanıları veya bedensel varsanılar olabilir. Değerlendirmede temel alınacak veriler, tedavi ekibinin veya ailenin bildirdiği davranışların yanı sıra görüşme sırasında hastanın bu algıları sözel olarak ifade etmesi ve bu algılara göre davrandığının gözlenmesidir.

1 YOK: Tanımla ilgili özellik yoktur.

2 ÇOK HAFİF: Bozukluğun varlığı şüphelidir; normal sınırları zorlayabilir.

3 HAFİF: Bir veya iki tane açık ancak sık olmayan varsanı vardır veya düşünce veya davranışta bozulmaya neden olmayan birkaç tane müphem, anormal algı söz konusudur.

4 ORTA: Varsanılar sürekli olmamakla beraber sıklıkla vardır, ancak hastanın düşünme ve davranışları çok hafif düzeyde etkilenmektedir.

5 ORTA/AĞIR: Varsanılar siktir ve değişik varsanılar (işitme, görme, koku vb.) bir arada olabilir. Bu varsanılar düşünceyi bozmakta ve/veya davranışı etkilemektedir. Hasta bu yaşantıları sanrılarla yorumlayabilir, bunlara duygusal ve bazen de sözel olarak yanıt verebilir.

6 AĞIR: Varsanılar hemen hemen sürekli, düşünce ve davranışta belirgin bozulma yapacak düzeydedir. Hasta bunları gerçek algılar olarak değerlendirmektedir ve bu algılara verdiği duygusal ve sözel yanıtların sık olması hastanın işlevselliğini bozmaktadır.

7 ÇOK AĞIR: Hastanın zihni tamamen düşünce ve davranışlara hakim olan varsanılarla meşguldür. Varsanılara değiştirilemeyen sanrılı yorumlar eşlik etmekte ve varsanılara boyun eğerek uyma şeklinde sözel ve davranışsal tepkiler görülebilmektedir.

### P4. TAŞKINLIK:

Hareketler ve davranışlarda hızlanma, çevresel uyaranlara karşı olan tepkilerde artma (aşırı uyarılmışlık) ve duygudurumda hızlı değişimler (oynaklık) ile kendini gösteren aşırı hareketlilik durumudur. Değerlendirmede temel alınacak veriler, görüşmede gözlenen ve tedavi ekibi veya ailenin bildirdiği davranışlardır.

1 YOK: Tanımla ilgili özellik yoktur.

2 ÇOK HAFİF: Bozukluğun varlığı şüphelidir; normal sınırları zorlayabilir.

3 HAFİF: Görüşme boyunca hafif ajitasyon, artmış uyanıklılık veya hafif düzeyde çevresel uyaranlara karşı olan tepkilerde artış göstermeye meyillidir, ancak belirgin taşkınlık nöbetleri veya duygudurum oynaklığı yoktur. Konuşma hafif basınçlı olabilir.

4 ORTA: Görüşme boyunca ajitasyon veya aşırı uyarılmışlık belirgindir ve konuşmayı, genel hareket halini etkilemektedir veya seyrek olarak ani taşkınlık patlamaları oluşmaktadır.

5 ORTA/AĞIR: Hastada her an birkaç dakikadan fazla yerinde oturmasına engel olacak düzeyde belirgin aşırı hareketlilik veya sıkça olan hareketlilik patlamaları vardır.

6 AĞIR: Görüşmede dikkati bozan ve yeme, uyuma gibi kişisel işlevleri belli bir derecede etkileyen belirgin düzeyde taşkınlık gözlenmektedir.

7 ÇOK AĞIR: Belirgin düzeyde taşkınlık, yeme ve uyumayı ciddi ölçüde etkilemekte ve kişiler arası ilişki kurmayı imkansız hale getirmektedir. Konuşmada ve beden hareketlerindeki hızlanma hastanın anlaşılabilir olmasına ve bitkin hale düşmesine neden olmaktadır.

### P5. BÜYÜKLÜK DUYGULARI:

Olağanüstü yeteneklere, servete, bilgiye, üne, güce ve ahlaki değerlere sahip olma gibi abartılmış şekilde kendini algılama ve gerçeğe üstünlük duygusudur. Değerlendirmede temel alınacak veriler, görüşme sırasında ifade edilen düşünceler ve tedavi

ekibi veya ailenin bildirdiği üzere bu düşüncelerin davranışlar üzerindeki etkisidir.

1 YOK: Tanımla ilgili özellik yoktur.

2 ÇOK HAFİF: Bozukluğun varlığı şüphelidir; normal sınırları zorlayabilir.

3 HAFİF: Belirgin büyüklük sanrıları olmamakla birlikte hafif kabarma veya kendini övme vardır.

4 ORTA: Gerçek dışı ve kesin bir biçimde kendini diğer insanlardan üstün hissetmektedir. Özel bir konuma veya özel yeteneklere sahip olma biçiminde tam oluşmamış sanrılar olsa da bunlar doğrultusunda davranılmamaktadır.

5 ORTA/AĞIR: Özel yeteneklere, konuma veya güce sahip olmayla ilgili belirgin sanrılar belirtilmekte ve tutumu etkilemektedir, ancak davranışı etkilememektedir.

6 AĞIR: Bir özellikten daha fazlasını kapsayan (servet, bilgi, ün vb.) alanlarla ilgili belirgin üstünlük sanrıları belirtilmekte ve ilişkileri etkilemekte, bunlar doğrultusunda davranılabilmektedir.

7 ÇOK AĞIR: Acayip özellikler gösterebilen, üstün yetenek, bilgi, ün, güç ve/veya ahlaki değerlerle ilgili çok sayıda sanrılar düşünmeye, ilişkilere ve davranışa hakim durumdadır.

#### P6. ŞÜPHECİLİK/KÖTÜLÜK GÖRME:

Savunuculuk, güvensiz tutum, kuşkular nedeniyle tetikte olma veya birilerinin kendisine zarar vermeye çalıştığına dair bariz sanrılardan anlaşıldığı üzere gerçekdışı veya abartılmış kötülük görme düşünceleri vardır.

Değerlendirmede temel alınacak veriler, görüşmede ifade edilen düşünce içeriği ve tedavi ekibi veya ailenin bildirdiği üzere bu düşüncelerin davranışlar üzerindeki etkisidir.

1 YOK: Tanımla ilgili özellik yoktur.

2 ÇOK HAFİF: Bozukluğun varlığı şüphelidir; normal sınırları zorlayabilir.

3 HAFİF: Savunucu veya açıkça güvensiz bir tutum içindedir, ancak düşünceleri, ilişkileri ve davranışları çok az etkilenmektedir.

4 ORTA: Güvensizlik belirgindir ve görüşmeyi ve/veya davranışı etkilemektedir, ancak kötülük görme sanrıları yoktur veya tam oluşmamış kötülük görme sanrıları bulunabilir, ancak bunlar hastanın tavrını veya kişilerarası ilişkilerini etkilememektedir.

5 ORTA /AĞIR: Hasta kişilerarası ilişkilerini ciddi ölçüde bozacak düzeyde belirgin güvensizlik göstermektedir veya kişilerarası ilişkiler ve davranışı sınırlı ölçüde etkileyen belirgin kötülük görme sanrıları vardır.

6 AĞIR: İyi düzenlenmiş sayılabilen ve kişilerarası ilişkileri ciddi düzeyde etkileyebilen belirgin kötülük görme sanrıları vardır.

7 ÇOK AĞIR: Bir seri iyi düzenlenmiş kötülük görme sanrıları örgüsü hastanın düşünmesine, sosyal ilişkilerine ve davranışına hakimdir.

#### P7. DÜŞMANCA TUTUM:

İğneleyici konuşma, pasif agresif davranış, sözel saldırı veya saldırganlık gibi sözel veya sözel olmayan öfke ve küskünlük ifadeleridir. Değerlendirmede temel alınacak veriler, görüşmede gözlenen ve tedavi ekibi veya ailenin bildirdiği kişilerarası ilişkilerdeki davranışlarıdır.

1 YOK: Tanımla ilgili özellik yoktur.

2 ÇOK HAFİF: Bozukluğun varlığı şüphelidir; normal sınırları zorlayabilir.

3 HAFİF: İğneleyici konuşma, saygısızlık gösterme, düşmanca ifadeler ve arasına olan sinirlilik gibi öfke ifadeleri doğrudan değildir veya sınırlıdır.

4 ORTA: Sık sinirlenme ve doğrudan öfke veya küskünlük ifadeleri gösteren, açık bir

düşmanca tutum içindedir.

5 ORTA/AĞIR: Hasta oldukça kolay kızar ve zaman zaman tehdit edici veya küfürlü konuşmaları olmaktadır.

6 AĞIR: İşbirliği kuramaması ve küfürlü konuşması veya sözel tehditleri görüşmeyi ve toplum ilişkilerini ciddi ölçüde etkilemektedir. Hasta hırçın veya tahrip edici olabilir ancak diğer insanlara karşı fiziksel güç kullanmaz.

7 ÇOK AĞIR: Şiddetli öfke nedeniyle işbirliği kuramamakta ve dolayısıyla ilişkileri engellenmekte veya diğer insanlara fiziksel güç kullanarak saldırması söz konusu olmaktadır.

#### NEGATİF BELİRTİLER ÖLÇEĞİ (N):

##### N1. DUYGULANIMDA KÜNTLEŞME:

Duygusal yanıtta azalma yüz ifadesinde, duyguların ayarlanmasında ve iletişim kurmada kullanılan el kol hareketlerinde azalma ile kendini gösterir. Değerlendirmede temel alınacak veriler, görüşme sırasında duygulanım ve duygusal yanıtın fiziksel ifade biçimlerinin gözlemidir.

1 YOK: Tanımla ilgili özellik yoktur.

2 ÇOK HAFİF: Bozukluğun varlığı şüphelidir; normal sınırları zorlayabilir.

3 HAFİF: Yüz ifadesi ve iletişim kurmada kullanılan el kol hareketlerindeki değişiklikler tutuktur, zorlamalıdır, yapmadır veya iyi ayarlanamaz.

4 ORTA: Yüz ifadesindeki ve az sayıdaki el kol hareketindeki azalma donuk bir görünüme neden olmaktadır.

5 ORTA/AĞIR: Nadiren yüz ifadesinin değişmesi ve iletişim kurmada kullanılan el kol hareketlerinin azalması ile duygulanım genelde “künttür”.

6 AĞIR: Çoğu zaman belirgin küntlük ve duygularda azalma görülmektedir. Taşkınlık, öfke ve uygunsuz, kontrol edilemeyen gülme şeklinde ayarsız, aşırı duygulanım ifadeleri olabilir.

7 ÇOK AĞIR: Yüz ifadesinde değişim ve iletişim kurmada kullanılan el kol hareketleri hiç yoktur. Hasta sürekli boş veya “heykel gibi” bir ifade içindedir.

##### N2. DUYGUSAL İÇEÇEKİLME:

Gündelik olaylara karşı ilgi eksikliğinin olması ve duygusal katılmanın olmamasıdır. Değerlendirmede temel alınacak veriler, tedavi ekibi veya ailenin hastanın işlevselliğiyle ilgili görüşleri ve hastanın görüşme sırasında gözlenen kişilerarası ilişkilerdeki tutumudur.

1 YOK: Tanımla ilgili özellik yoktur.

2 ÇOK HAFİF: Bozukluğun varlığı şüphelidir; normal sınırları zorlayabilir.

3 HAFİF: Genelde bir işe kalkışmaya hevesi yoktur ve ara sıra çevredeki olaylara karşı ilgi azlığı gösterebilir.

4 ORTA: Hasta genelde çevresinden ve bu çevrenin getirdiği güçlüklerden duygusal olarak uzaklaşmıştır, ancak yüreklendirilirse ilişki kurar.

5 ORTA/AĞIR: Hasta katılımını sağlamak için harcanan tüm çabalara rağmen çevresindeki kişiler ve olaylardan duygusal olarak uzaklaşmıştır. Hasta mesafeli, uysal ve amaçsız gözükmektedir, ancak kısa süre için de olsa iletişim kurabilmekte ve bazen yardım gerekse de kişisel ihtiyaçlarını karşılayabilmektedir.

6 AĞIR: Belirgin ilgi eksikliği ve duygusal katılım sağlayamama hastanın diğer insanlarla konuşmasını sınırlamaktadır ve aynı zamanda ancak gözetim altında yapabildiği kişisel işlevlerini sıkça ihmal etmesine neden olmaktadır.

7 ÇOK AĞIR: Ağır ilgi eksikliği ve duygusal katılım sağlayamama nedeniyle hasta hemen hemen tamamıyla içe kapanmıştır, ilişki kuramamaktadır ve kişisel ihtiyaçlarını ihmal

etmektedir.

### N3. İLİŞKİ KURMADA GÜÇLÜK:

Hastanın başkalarına empati yapamaması, görüşme sırasında açık olamaması, görüşmeciyile yakınlık kuramaması ve bu kişiye ilgisiz kalmasıdır. Bu durum hastanın mesafeli durması, sözel ve sözel olmayan iletişiminin az olması şeklinde gözlenebilir. Değerlendirmede temel alınacak veri hastanın görüşme sırasında gözlenen kişilerarası ilişkilerdeki tutumudur.

1 YOK: Tanımla ilgili özellik yoktur.

2 ÇOK HAFİF: Bozukluğun varlığı şüphelidir; normal sınırları zorlayabilir.

3 HAFİF: Konuşma tutuk, zorlamalı ve yapay bir tondadır. Duygusal derinliği olmayabilir veya kişisel olmayan, entelektüel bir tarzda sürmeye meyilli olabilir.

4 ORTA: Hasta tipik olarak kişiler arası ilişkilerde belirgin mesafelidir. Sorulara mekanik olarak cevap verip sıkılmış gibi veya ilgisiz davranabilir.

5 ORTA/AĞIR: Hastanın ilgisizliği belirgindir ve bu durum görüşmenin verimliliğini açıkça bozmaktadır. Hasta göz göze gelmekten kaçınabilir.

6 AĞIR: Hastanın kayıtsız, mesafeli tavrı oldukça belirgindir. Yanıtları baştan savmadır ve ilgisine dair sözel olmayan göstergeler çok azdır. Göz göze gelmekten sıklıkla kaçınır.

7 ÇOK AĞIR: Hasta görüşmeciye karşı tamamen ilgisizdir. Tamamen kayıtsızdır ve görüşme boyunca sözel ve sözel olmayan etkileşimlerden sürekli kaçınır.

### N4. PASİF/KAYITSIZ BİÇİMDE KENDİNİ TOPLUMDAN ÇEKME:

Pasiflik ve kayıtsızlık, enerji azalması ve irade kullanamama nedeniyle toplumsal etkileşimlerde ilgi ve girişimlerin azalmasıdır. Bu durum kişiler arası ilişkilerde azalmaya ve günlük aktivitelerde ihmale neden olmaktadır. Değerlendirmede temel alınacak veriler, tedavi ekibi veya ailenin bildirdiği sosyal davranışlardır.

1 YOK: Tanımla ilgili özellik yoktur.

2 ÇOK HAFİF: Bozukluğun varlığı şüphelidir; normal sınırları zorlayabilir.

3 HAFİF: Sosyal aktivitelere ara sıra ilgi göstermekle beraber girişimi azdır. Genellikle ilk adımı başkaları attığında ilişki kurmaktadır.

4 ORTA: Çoğu sosyal aktiviteye pasif olarak katılmaktadır, ancak ilgisiz ve mekanik bir tavır söz konusudur. Arka planda kalmaya meyillidir.

5 ORTA/AĞIR: Hiçbir ilgi ve girişim göstermeden aktivitelerin çok azına pasif olarak katılmaktadır.

6 AĞIR: Sosyal aktivitelere nadiren katılır, ara sıra kişisel ihtiyaçlarını ihmal eder, kayıtsız olmaya ve kendi başına kalmaya meyillidir. Kendiliğinden gelişen sosyal ilişkileri çok azdır.

7 ÇOK AĞIR: Tamamen kayıtsızdır, yalnızdır ve kendini ihmal etmektedir.

### N5. SOYUT DÜŞÜNME GÜÇLÜĞÜ:

Soyut ve simgesel düşünmedeki bozulmadır; sınıflandırma, genellemeler yapma ve problem çözmeye yönelik işlerde benmerkezcil ve somut düşüncenin ötesine geçebilmede güçlütür. Değerlendirmede temel alınacak veriler, benzerlikler ve atasözleriyle ilgili sorulara verilen yanıtlar ve görüşme boyunca somuta karşı soyut düşüncenin kullanımının değerlendirilmesidir.

1 YOK: Tanımla ilgili özellik yoktur.

2 ÇOK HAFİF: Bozukluğun varlığı şüphelidir; normal sınırları zorlayabilir.

3 HAFİF: Daha zor atasözlerine harfi harfine veya kişisel açıklamalar getirmeye meyillidir ve açıkça soyut veya birbirleriyle uzaktan ilişkili kavramları anlamakta güçlük çekmektedir.

4 ORTA: Genellikle somut düşünce tarzını kullanmaktadır. Çoğu atasözleri ve bazı kategorileri anlamada güçlüğü vardır. Düşünce bahsi geçen nesnelere işlevsel yönlerine ve en göze çarpan özelliklerine kaymaya meyillidir.

5 ORTA/AĞIR: Çoğu atasözlerinde ve kategorilerde zorlanmasına yol açacak şekilde somut tarzda düşünmektedir.

6 AĞIR: Hiçbir atasözünün veya mecazi ifadenin soyut anlamını kavrayamamaktadır ve bahsi geçen nesnelere en basit benzerliklere göre sınıflandırmaktadır. Düşünce ya anlamsızdır ya da bahsi geçen nesnelere işlevsel yönlerine, en göze çarpan özelliklerine ve bunlarla ilgili alışılmamış yorumlamalara takılıp kalmıştır.

7 ÇOK AĞIR: Sadece somut tarzda düşünebilmektedir. Hiçbir atasözünü, mecaz veya teşbihi ve basit kategorileri kavrayamamaktadır. En göze çarpan ve işlevsel özellikleri bile sınıflandıramamaktadır. Bu derecelendirme belirgin bilişsel bozukluk nedeniyle muayene yapan kişiyle hiçbir ilişkiye giremeyen hastalar için de yapılabilir.

#### N6. KONUŞMANIN KENDİLİĞİNDEN VE AKICI OLMASININ KAYBI:

Kayıtsızlık, irade kullanamama, savunuculuk veya bilişsel yetilerdeki bozukluktan dolayı konuşmanın akışındaki yavaşlamadır. Sözel etkileşim sürecinde akıcılıkta ve üretkenlikteki azalmayla seyrederek değerlendirilmede temel alınacak veri görüşme sırasında izlenen bilişsel-sözel süreçtir.

1 YOK: Tanımla ilgili özellik yoktur.

2 ÇOK HAFİF: Bozukluğun varlığı şüphelidir; normal sınırları zorlayabilir.

3 HAFİF: Konuşmaya çok az isteği vardır. Hastanın yanıtları doğrudan ve soruya yanıt tarzında, kısa ve sade olmaya meyillidir.

4 ORTA: Konuşmada serbest akış yoktur ve konuşma düzgün değildir veya duraksamalıdır. Yeterli yanıtların alınabilmesi ve konuşmanın devam edebilmesi için sıkça yönlendirici sorular gerekmektedir.

5 ORTA/AĞIR: Görüşmecinin sorularına bir veya iki kısa cümle ile yanıt verir. Kendiliğinden ve açık bir biçimde konuşmada belirgin eksiklik vardır.

6 AĞIR: Konuşmayı kısaltmak veya konuşmaktan kaçınmak isteğiyle hastanın yanıtları birkaç kelime veya cümle ile sınırlanmaktadır (ör: “bilmiyorum”, “söylemeye izinli değilim”). Bu nedenle karşılıklı konuşma ciddi biçimde bozulmaktadır ve görüşme ilerlemez.

7 ÇOK AĞIR: Sözel iletişim tek tük kelimelerle sınırlıdır ve karşılıklı konuşma imkansızlaşmaktadır.

#### N7. STEREOTİPİK DÜŞÜNME:

Düşünmenin akıcılığı, kendiliğinden oluşu ve esnekliği azalmıştır ve değişmez, tekrarlayıcı veya sık düşünce içeriği ile kendini gösterir. Değerlendirmede temel alınacak veri görüşmede gözlenen bilişsel-sözel süreçtir.

1 YOK: Tanımla ilgili özellik yoktur.

2 ÇOK HAFİF: Bozukluğun varlığı şüphelidir; normal sınırları zorlayabilir.

3 HAFİF: Tavırlar veya inançlarda bir miktar değişmezlik gözlenir. Hasta diğer durumları göz önüne almayı reddedebilir veya bir düşünceden diğerine geçmede zorlanabilir.

4 ORTA: Konuşma, yeni bir konuya geçişi güçleştirecek biçimde tekrarlayan bir konu etrafında dönmektedir.

5 ORTA/AĞIR: Görüşmecinin çabalarına rağmen, düşünme o kadar değişmez ve tekrarlayıcıdır ki konuşma iki veya üç konuyla sınırlı kalmaktadır.

6 AĞIR: Taleplerin, ifadelerin, düşüncelerin veya soruların kontrol edilemeyen tekrarları

konusmayı ciddi ölçüde bozmaktadır.

7 ÇOK AĞIR: Düşünme, davranış ve konuşmaya, sabit, tekrarlayan düşünceler veya sınırlı cümleler hakimdir. Bu durum konuşmada uygunsuzluğa, değişmezliğe ve sınırlılığa neden olur.

## GENEL PSİKOPATOLOJİ ÖLÇEĞİ (G):

### G1. BEDENSEL KAYGI:

Bedensel yakınmalar veya bedensel bir hastalık veya işlev bozukluğu olduğuna dair inançlar vardır. Bu durum, müphem bir hastalık algısından ölümcül bir bedensel hastalığın varlığıyla ilgili sanrılara kadar değişen belirtileri kapsamaktadır. Değerlendirmede temel alınacak veri görüşmede aktarılan düşünce içeriğidir.

1 YOK: Tanımla ilgili özellik yoktur.

2 ÇOK HAFİF: Bozukluğun varlığı şüphelidir; normal sınırları zorlayabilir.

3 HAFİF: Hasta olmadığına ilişkin teminat verilmesi isteğiyle sorduğu sorulardan anlaşıldığı üzere, sağlık veya bedenle ilgili konularda belirgin kaygısı vardır.

4 ORTA: Sağlığın kötüleşmesi veya beden işlevlerinde bozulmayla ilgili yakınmalar vardır, ancak bunlar sanrı düzeyinde değildir ve teminat ile aşırı kaygı yatıştırılabilir.

5 ORTA/AĞIR: Hastanın fiziksel bir hastalık veya beden işlevlerinde bozulmayla ilgili olarak sık ve çok sayıda yakınması vardır veya hasta bu konularda zihnini sürekli meşgul etmeyen bir veya iki açık sanrı sergilemektedir.

6 AĞIR: Hastanın zihni bedensel bir hastalık veya organlarda işlev bozukluğuyla ilgili belirgin bir veya birkaç sanrıyla meşguldür, ancak duygulanımı tamamen bu konulara gömülmemiştir ve biraz çabayla görüşmeci hastanın düşüncelerini farklı yöne yönlendirebilir.

7 ÇOK AĞIR: Hastanın duygulanımına ve düşüncelerine tamamen hakim olan çok sayıda ve sık somatik sanrılar veya birkaç tane ölümcül bir bedensel hastalığın varlığıyla ilgili sanrı vardır.

### G2. ANKSİYETE:

Şimdiki durum veya gelecekle ilgili aşırı kaygıdan panik duygusuna kadar değişen derecelerde sinirlilik, endişe, kaygıyla bekleme veya huzursuzluk gibi öznel bir yaşantıdır. Değerlendirmede temel alınacak veriler, görüşme sırasında bu duyguların sözel olarak ifade edilmesi ve bunlarla ilgili olarak gözlenen fiziksel belirtilerdir.

1 YOK: Tanımla ilgili özellik yoktur.

2 ÇOK HAFİF: Bozukluğun varlığı şüphelidir; normal sınırları zorlayabilir.

3 HAFİF: Bir miktar endişe, aşırı kaygı veya öznel huzursuzluk ifade edebilir, ancak bu duruma bağlı beden ve davranış değişiklikleri bildirilmez veya görülmez.

4 ORTA: Hasta, ellerde ince tremor ve aşırı terleme gibi hafif bedensel belirtilerin eşlik ettiği belirgin sinirlilik belirtileri bildirmektedir.

5 ORTA/AĞIR: Hasta, belirgin gerginlik, konsantrasyon bozukluğu, çarpıntı veya uyku bozukluğu gibi önemli fiziksel ve davranışsal belirtilere yol açan ciddi anksiyete belirtileri bildirmektedir.

6 AĞIR: Fobiler, belirgin huzursuzluk veya çok sayıda bedensel belirtilerle ilişkili olan, hemen hemen süregelen ve öznel bir korku hissi vardır.

7 ÇOK AĞIR: Bazen panik düzeyine ulaşan ve hemen hemen sürekli olan veya gerçek panik atakları şeklinde görülen anksiyete durumu hastanın hayatını ciddi şekilde etkilemektedir.

### G3. SUÇLULUK DUYGULARI:

Geçmişteki gerçek veya hayali hatalardan dolayı vicdan azabı veya kendini suçlama hissidir. Değerlendirmede temel alınacak veriler, görüşmede suçluluk duygusunun ifade edilmesi ve bunun tavırlar ve düşünceler üzerindeki etkisidir.

1 YOK: Tanımla ilgili özellik yoktur.

2 ÇOK HAFİF: Bozukluğun varlığı şüphelidir; normal sınırları zorlayabilir.

3 HAFİF: Sorgulama ile önemsiz bir olayla ilgili müphem bir suçluluk veya kendini suçlama hissi ortaya çıkmaktadır, ancak hasta açık olarak fazla endişeli değildir.

4 ORTA: Hasta, hayatındaki gerçek bir olaydan dolayı kendisini sorumlu tuttuğunu ifade etmektedir, ancak zihni sürekli bununla meşgul değildir ve tavır ve davranışları bundan etkilenmemektedir.

5 ORTA/AĞIR: Hasta, kendini küçük görme veya cezalandırılmayı hak etme düşüncelerinin eşlik ettiği güçlü bir suçluluk duygusu ifade etmektedir. Suçluluk duyguları sanrı niteliğinde olabilir, nedeni olmaksızın ortaya çıkabilir, zihin meşguliyeti ve/veya çökkün duygudurumun kaynağı olabilir ve görüşmeci tarafından yatıştırılmaz.

6 AĞIR: Güçlü suçluluk düşünceleri sanrı özelliğine bürünür ve ümitsizlik veya değersizlik hislerine yol açar. Hasta yaptığı hatalar için sert bir şekilde cezalandırılması gerektiğine inanmaktadır ve hatta o anda içinde bulunduğu şartları bir ceza olarak görebilir.

7 ÇOK AĞIR: Hastanın yaşamı değişmesi mümkün olmayan suçluluk sanrılarının etkisi altındadır ve bu nedenle hasta hapse atılma, işkence veya ölüm gibi ağır cezalar hak ettiğini düşünmektedir. Ek olarak intihar düşünceleri veya başkalarının sorunlarını kendisinin geçmiş hatalarına bağladığı görülebilir.

### G4. GERGİNLİK:

Vücudun sertleşmesi, tremor, belirgin terleme ve huzursuzlukla kendini gösteren korku, anksiyete ve ajitasyonun açık fiziksel belirtileridir. Değerlendirmede temel alınacak veriler, görüşmede anksiyetenin sözel olarak ifadesi ve görüşme sırasında gerginliğe bağlı olarak ortaya çıkan fiziksel belirtilerdir.

1 YOK: Tanımla ilgili özellik yoktur.

2 ÇOK HAFİF: Bozukluğun varlığı şüphelidir; normal sınırları zorlayabilir.

3 HAFİF: Kaygıyla bekleyişin göstergeleri olarak hafif rijidite, ara sıra olan yerinde duramama hali, pozisyon değiştirme veya ellerde ince tremor gibi vücut duruşu ve hareketleri görülmektedir.

4 ORTA: Kıpır kıpır olma, ellerde belirgin titreme, aşırı terleme veya heyecanlı tavırlar gibi çeşitli belirtilerle sınırlı bir görünüm ortaya çıkmaktadır.

5 ORTA/AĞIR: Heyecan nedeniyle titreme, belirgin terleme ve huzursuzluk gibi çok sayıda belirtiler belirgin gerginliğe işaret etmektedir, ancak görüşmedeki davranışlar önemli ölçüde etkilenmemiştir.

6 AĞIR: Kişiler arası ilişkileri bozacak düzeyde belirgin gerginlik vardır. Hasta uzun süre bir yerde oturamayacak derecede huzursuz olabilir veya hızla soluk alıp verebilir.

7 ÇOK AĞIR: Belirgin gerginliğin göstergesi olarak hızla ve huzursuzca ileri geri yürüme ve bir dakikadan fazla yerinde oturamama gibi panik belirtileri veya hareketlerde hızlanma gözlenir ve bu nedenle konuşma sürdürülemez.

### G5. MANYERİZM VE VÜCUT DURUŞU:

Garip, tutuk, uyumsuz veya acayip görünümlü doğal olmayan hareketler veya vücut duruşudur. Değerlendirmede temel alınacak veriler, görüşme boyunca gözlenen ve tedavi ekibi veya ailenin bildirdiği fiziksel belirtilerdir.

- 1 YOK: Tanımla ilgili özellik yoktur.
- 2 ÇOK HAFİF: Bozukluğun varlığı şüphelidir; normal sınırları zorlayabilir.
- 3 HAFİF: Hareketlerde hafif derecede bir gariplik veya vücut duruşunda hafif bir rijidite vardır.
- 4 ORTA: Hareketler belirgin olarak gariptir veya düzensizdir veya kısa süreli doğal olmayan bir vücut duruşu vardır.
- 5 ORTA/AĞIR: Ara sıra acayip törensel hareketler veya çarpık bir vücut duruşu gözlenmektedir veya uzunca bir süre korunan anormal bir vücut duruşu vardır.
- 6 AĞIR: Acayip törensel hareketlerin, manyerizmin veya stereotipik hareketlerin sıkça tekrarı veya uzunca bir süre korunan çarpık bir vücut duruşu vardır.
- 7 ÇOK AĞIR: Sürekli olan törensel, manyeristik veya stereotipik hareketler veya doğal olmayan sabit bir postürün uzun süre korunması nedeniyle işlevsellik ciddi ölçüde bozulmaktadır.

#### G6. DEPRESYON:

Üzüntü, kendine güvenememe, çaresizlik ve kötümserlik duygularıdır. Değerlendirmede temel alınacak veriler, görüşme sırasında çökkün duygudurumun gözlenmesi ve bunun tedavi ekibi veya ailenin bildirdiği üzere tavır ve davranışlardaki etkisidir.

- 1 YOK: Tanımla ilgili özellik yoktur.
- 2 ÇOK HAFİF: Bozukluğun varlığı şüphelidir; normal sınırları zorlayabilir.
- 3 HAFİF: Sadece sorulduğunda bir miktar çaresizlik ve üzüntü dile getirir, ancak genel tavrında veya davranışlarında depresyonla ilgili özellikler yoktur.
- 4 ORTA: Açığa vurulabilen belirgin üzüntü veya çaresizlik duyguları vardır, ancak çökkün duygudurumun davranış ve sosyal işlevler üzerine etkisi yoktur. Hasta genelde neşelendirilebilir.
- 5 ORTA/AĞIR: Belirgin üzüntü, kötümserlik, sosyal ilgi kaybı, psikomotor yavaşlama ve bir miktar uyku ve iştah sorunlarıyla giden bariz çökkün duygudurum vardır. Hasta kolaylıkla neşelendirilemez.
6. AĞIR: Sürekli ağır elem, ara sıra ağlama, çaresizlik ve değersizlik duyguları ile giden belirgin çökkün duygudurum vardır. Ek olarak, önemli düzeyde iştah ve/veya uyku bozukluğu, kendine bakmamaya ilgili belirtilerin de görülebileceği motor ve sosyal davranışlarda bozukluk vardır.
7. ÇOK AĞIR: Çökkün duygudurum bir çok önemli işlevi ciddi ölçüde etkilemektedir. Sık ağlama, belirgin bedensel belirtiler, dikkat bozukluğu, psikomotor yavaşlama, sosyal ilgisizlik, kendine bakmama, muhtemel depresif veya nihilistik sanrılar ve/veya muhtemel intihar düşünceleri veya girişimi gibi belirtiler vardır.

#### G7. MOTOR YAVAŞLAMA:

Hareketlerin ve konuşmanın yavaşlaması ve azalması, uyaranlara verilen yanıtta azalma ve beden kuvvetindeki azalmadan anlaşılacağı üzere motor aktivitede azalma vardır. Değerlendirmede temel alınacak veriler, görüşmede gözlenen ve tedavi ekibi ve ailenin bildirdiği belirtilerdir.

- 1 YOK: Tanımla ilgili özellik yoktur.
- 2 ÇOK HAFİF: Bozukluğun varlığı şüphelidir; normal sınırları zorlayabilir.
- 3 HAFİF: Hareketlerin ve konuşmanın hızında hafif ancak gözlenebilir bir azalma vardır. Hastanın konuşması ve iletişimde kullandığı el kol hareketlerinde bir miktar azalma olabilir.
- 4 ORTA: Hastanın hareketleri açıkça yavaşlamıştır ve sorulara uzun sürede yanıt verilmesi,

konuşmada uzamış duraklamalar olması veya konuşmanın hızının yavaşlaması ile konuşmanın verimliliği azalmıştır.

5 ORTA/AĞIR: Motor aktivitedeki belirgin azalma iletişimi verimsiz kılmaktadır veya toplumsal ve mesleki işlevselliği sınırlamaktadır. Hasta genellikle ya yatar ya oturur durumda bulunmaktadır.

6 AĞIR: Hareketlerdeki aşırı yavaşlama aktivite ve konuşmanın en aza indirgenmesine neden olmaktadır. Genel olarak hasta gününü yatarak veya uzanarak geçirmektedir.

7 ÇOK AĞIR: Hasta tamamen hareketsizdir ve dış uyaranlara yanıt vermemektedir.

#### G8. İŞBİRLİĞİ KURAMAMA:

Görüşmeci, hastane çalışanları veya hastanın ailesinin de dahil olduğu önemli kişilerle güvensizlik, savunuculuk, inatçılık, karşı gelme eğilimi, otoriteyi reddetme, düşmanca tutum veya kavgacılık gibi nedenlerden ötürü uyum sağlamayı aktif olarak reddetmesidir. Değerlendirmede temel alınacak veriler, görüşmede gözlenen ve tedavi ekibi veya ailenin bildirdiği kişilerarası ilişkilerdeki davranışlardır.

1 YOK: Tanımla ilgili özellik yoktur.

2 ÇOK HAFİF: Bozukluğun varlığı şüphelidir; normal sınırları zorlayabilir.

3 HAFİF: Gücenen, tahammülsüz veya iğneleyici bir tutumla cevap verir. Görüşmedeki hassas sorgulamaya alınganlık göstermeden itiraz edebilir.

4 ORTA: Kendi yatağını yapma, önceden planlanan programlara katılma gibi normal sosyal gerekliliklere ara sıra ani olarak karşı koyar. Düşmanca, savunucu veya karşı gelme eğilimi olan bir tutum gösterebilir, ancak bu tutumu genellikle ele alınabilir.

5 ORTA/AĞIR: Hasta sıklıkla çevresinin taleplerine uyum göstermez ve başkaları tarafından “toplum dışı” veya “ciddi bir davranış sorunu olan kimse” şeklinde tanımlanır. Görüşmeciye karşı belirgin savunuculuk ve alınganlık göstermesi ve muhtemelen birçok soruyu yanıtlamak istememesi işbirliği kurulamadığının göstergeleridir.

6 AĞIR: Hasta işbirliği kurmayan, karşı gelme eğilimli ve kavgacı bir tutum içindedir. Sosyal gerekliliklerin çoğuna uymayı reddeder. Görüşmeye başlamayı veya görüşmeyi sonuna kadar sürdürmeyi reddedebilir.

7 ÇOK AĞIR: Tüm önemli işlev alanlarını ciddi ölçüde etkileyecek düzeyde aktif bir karşı koyma tutumu vardır. Hasta herhangi bir sosyal aktiviteye katılmayı, kişisel temizliğiyle ilgilenmeyi, ailesi veya sağlık personeliyle konuşmayı ve görüşmeye kısa süre için bile olsa katılmayı reddeder.

#### G9. OLAĞANDIŞI DÜŞÜNCE İÇERİĞİ:

Yabancı veya alışılmadık olan düşüncelerden çarpıtılmış, mantıkdışı ve saçma düşüncelere kadar değişen bir dağılım gösteren, garip, hayali veya acayip düşüncelerin olmasıdır. Değerlendirmede temel alınacak veri görüşme sırasında aktarılan düşünce içeriğidir.

1 YOK: Tanımla ilgili özellik yoktur.

2 ÇOK HAFİF: Bozukluğun varlığı şüphelidir; normal sınırları zorlayabilir.

3 HAFİF: Düşünce içeriği bir miktar garip veya alışılmamıştır veya herkesin aklından geçebilecek düşünceler garip bir bağlam içinde düşünülmektedir.

4 ORTA: Düşünceler sıklıkla çarpıtılabilir ve zaman zaman oldukça acayıptir.

5 ORTA /AĞIR: Hasta birçok garip ve hayali (ör: bir kralın daha sonra evlat edinilen oğlu olduğu, ölüm listesinde olup daha sonra kurtulduğu) veya tamamen anlamsız bazı (ör: yüzlerce çocuğa sahip olduğu, dış dolgusu aracılığıyla uzaydan radyo mesajları aldığı) düşünceler aktarır.

6 AĞIR: Hasta birçok mantıksız veya anlamsız düşünceler veya belirgin acayip niteliği olan bazı düşünceler (ör: üç tane kafası olduğu, başka bir gezegenden gelen bir ziyaretçi olduğu) aktarır.

7 ÇOK AĞIR: Düşünce içeriği tamamen saçma ve acayip düşüncelerden oluşmaktadır.

#### G 10. YÖNELİM BOZUKLUĞU:

Kişinin kişi, zaman ve yer yöneliminin bozulması, çevresiyle olan ilişkisinin konfüzyon veya bir kesilme durumuna bağlı olarak farkında olmamasıdır. Değerlendirmede temel alınacak veri görüşme sırasında yönelimle ilgili sorulara verilen yanıtlardır.

1 YOK: Tanımla ilgili özellik yoktur.

2 ÇOK HAFİF: Bozukluğun varlığı şüphelidir; normal sınırları zorlayabilir.

3 HAFİF: Genel olarak yönelim korunmuştur, ancak bazı ayrıntılarla ilgili zorluk yaşanmaktadır. Örneğin, hasta bulunduğu yeri bilse de sokak adresini bilmemektedir; hastane personelinin isimlerini bilse de görevlerini bilmemektedir; hangi ayda olduğunu bilse de günü bir sonraki günle karıştırmaktadır; veya tarihi iki günden fazla olmak üzere karıştırmaktadır. İlgi alanında, sağlık personeli gibi yakın çevreyi tanıyabilme, ancak devlet ve siyaset adamları gibi daha uzak olan çevreyi tanıyamama şeklinde bir daralma söz konusu olabilir.

4 ORTA: Kişileri, yeri ve zamanı tanımada kısmi başarı vardır. Örneğin hasta hastanede bulunduğunu bilmekte ancak hastanenin adını bilmemektedir; bulunduğu şehri bilmekte ancak mahalle adını bilmemektedir; kendi terapistinin adını bilmekte ancak diğer birçok sağlık personelinin adını bilmemektedir; yıl ve mevsimi bilmekte ancak aydan emin olamamaktadır.

5 ORTA/AĞIR: Kişileri, yeri ve zamanı tanımada önemli ölçüde bozukluk vardır. Hasta nerede olduğuna dair müphem bir fikre sahiptir veya çevresindeki çoğu insanı tanıyamamaktadır. Yılı doğru veya doğruya yakın olarak bilse de içinde bulunulan ayı, haftanın gününü veya mevsimi bilmemektedir.

6 AĞIR: Kişileri, yeri ve zamanı tanımada belirgin bozukluk vardır. Örneğin hastanın nerede olduğuna dair hiçbir fikri yoktur; tarihi bir yıldan fazla olmak üzere karıştırmaktadır; şu andaki yaşamında sadece bir veya iki kişinin ismini bilmektedir.

7 ÇOK AĞIR: Hastanın kişilere, yere ve zamana ait yönelimi tamamen bozulmuştur. Bulduğu yer, içinde bulunduğu yıl ve hatta ebeveynleri, eşi, arkadaşları ve kendi terapisti gibi en çok tanıdığı insanları bile bariz olarak karıştırmakta veya bilememektedir.

#### G 11. DİKKAT AZALMASI:

Dikkatin odaklanmasında bir azalma vardır ve bu durum kendini dikkati toplamada zayıflama, dikkatte iç ve dış uyaranlar nedeniyle dağılma ve dikkati bir durum üzerinde tutma, koruma veya yeni bir uyaran üzerinde toplamada güçlük ile belli eder. Değerlendirmede temel alınacak veriler görüşme sırasında gözlenen belirtilerdir.

1 YOK: Tanımla ilgili özellik yoktur.

2 ÇOK HAFİF: Bozukluğun varlığı şüphelidir; normal sınırları zorlayabilir.

3 HAFİF: Ara sıra dikkatte dağılmaya meyil veya görüşmenin sonuna doğru dikkatin dağılması şeklinde görülebilen dikkati toplama sorunu vardır.

4 ORTA: Dikkatte kolayca dağılma, dikkati bir konu üzerinde uzun süre tutamama veya dikkati yeni konulara çevirmede zorluk nedeniyle konuşma etkilenmektedir.

5 ORTA/AĞIR: Dikkati toplayamama, dikkatte kolayca dağılma ve dikkati yeni konulara odaklama zorluğu nedeniyle konuşma ciddi olarak engellenmektedir.

6 AĞIR: İç ve dış uyaranların dikkati dağıtması nedeniyle hastanın dikkati çok kısa süre için

veya çok büyük çabayla toparlanabilmektedir.

7 ÇOK AĞIR: Dikkat o kadar bozulmuştur ki hastanın kısa bir süre konuşması bile mümkün değildir.

#### G 12. YARGILAMA VE İÇGÖRÜ EKSİKLİĞİ:

Kişinin kendi psikiyatrik rahatsızlığının ve içinde bulunduğu durumun farkında olması veya bunları anlamasındaki eksiklidir. Bu durum, geçmişteki veya şu andaki psikiyatrik hastalığı veya belirtileri kabul etmeme, hastaneye yatma veya tedavi görme ihtiyacını reddetme, sonuçlarının ne olacağını çok kestiremediği kararlar verme ve gerçekçi olmayan kısa ve uzun vadeli planlar yapma şeklinde gözlenir. Değerlendirmede temel alınacak veri görüşmede aktarılan düşünce içeriğidir.

1 YOK: Tanımla ilgili özellik yoktur.

2 ÇOK HAFİF: Bozukluğun varlığı şüphelidir; normal sınırları zorlayabilir.

3 HAFİF: Psikiyatrik bir bozukluğu olduğunu kabul eder, ancak ciddiyetini, tedavinin gerekçelerini veya hastalığın tekrarlamaması için önlem alması gerektiğini hafife almaktadır. Geleceğe yönelik tasarlama bozukluk vardır.

4 ORTA: Hasta hastalığını tamamen değil, yüzeysel olarak kabul etmektedir. Hastalığın farkında olma durumu değişebilmektedir veya varolan sanrılar, düşünce dağınıklığı, şüphecilik ve kendini toplumdaki çekme gibi belirtilerin çok az farkında olmaktadır. Hasta tedaviye olan ihtiyacının anksiyete, gerginlik, uyku bozukluğu gibi daha geri plandaki belirtiler için olduğunu düşünmektedir.

5 ORTA/AĞIR: Psikiyatrik rahatsızlığının geçmişte olduğunu, ancak şu anda hasta olmadığını düşünmektedir. Üstüne gidilirse, yanlış yorumlamalar veya sanrısız düşünce ile açıklamaya meyilli olduğu ilgisiz veya önemsiz bazı belirtilerin varlığını kabul edebilir. Psikiyatrik tedaviye ihtiyacı olduğunu farkında değildir.

6 AĞIR: Hasta geçmişte bir psikiyatrik rahatsızlığı olduğunu kabul etmez. Geçmişte veya şu anda herhangi bir psikiyatrik belirtinin var olduğunu kabul etmez; uyum göstermesine rağmen tedavi ve hastaneye yatma ihtiyacını olduğunu da yadsır.

7 ÇOK AĞIR: Geçmişte veya şu andaki psikiyatrik hastalık varlığını yadsır. Hastaneye yatışını ve tedavisini sanrılı biçimde yorumlar (ör: geçmişteki kötülüklerin cezası, işkencecilerin zulmü gibi) ve bu nedenle terapistlere, ilaç tedavisine ve tedavinin diğer yönlerine uymayı reddeder.

#### G 13. İRADE BOZUKLUĞU:

Kişinin düşüncelerinin, davranışının, hareketlerinin ve konuşmasının iradi olarak başlatılması, sürdürülmesi ve kontrol edilmesindeki bozukluktur. Değerlendirmede temel alınacak veriler görüşme boyunca gözlenen düşünce içeriği ve davranışlardır.

1 YOK: Tanımla ilgili özellik yoktur.

2 ÇOK HAFİF: Bozukluğun varlığı şüphelidir; normal sınırları zorlayabilir.

3 HAFİF: Konuşma ve düşünmedeki hafif derecedeki kararsızlık sözel ve bilişsel süreçleri biraz engelleyebilir.

4 ORTA: Hasta genellikle ikilemedir ve karar vermede belirgin güçlük çekmektedir. Düşüncedeki gelgitler nedeniyle konuşma etkilenmektedir ve sonuç olarak sözel ve bilişsel işlevsellik açıkça bozulmuştur.

5 ORTA/AĞIR: İrade gücüğü hem düşünce hem davranışı etkilemektedir. Hasta toplumsal ve hareketle ilgili aktivitelerin başlatılması ve sürdürülmesini bozacak ve konuşmada duraklamaya da neden olabilecek düzeyde belirgin kararsızlık gösterir.

6 AĞIR: İrade gücüğü giyim kuşam gibi basit, otomatik işlevlerin bile yapılmasına engel

olmaktadır ve konuşmayı belirgin olarak etkilemektedir.

7 ÇOK AĞIR: İradedeki tama yakın yetersizlik nedeniyle hareketler ve konuşma belirgin olarak engellenir ve bu durum tam hareketsizlik ve/veya mutizme yol açar.

#### G 14. DÜRTÜ KONTROLSÜZLÜĞÜ:

Davranışların düzenlenmesinin ve kontrolünün dürtülere bağlı olarak bozulması sonucunda gerilimin ve duyguların ani, ayarlanmamış, rastgele veya yanlış yönlendirilmiş bir biçimde, sonuçlar düşünülmeden ortaya çıkmasıdır. Değerlendirmede temel alınacak veriler, görüşme sırasında gözlenen ve tedavi ekibi ve aile tarafından bildirilen davranışlardır.

1 YOK: Tanımla ilgili özellik yoktur.

2 ÇOK HAFİF: Bozukluğun varlığı şüphelidir; normal sınırları zorlayabilir.

3 HAFİF: Hasta zorlanmayla yüz yüze kaldığında veya doyumunu engellendiğinde kolay öfkelenmeye ve hayal kırıklığına uğramaya meyillidir, ancak dürtü doğrultusunda hareket etmez.

4 ORTA: Çok hafif kışkırtmayla bile hasta öfkelenmekte ve küfredabilmektedir. Ara sıra tehditkar, tahripkar olabilir veya dövüşle karşı karşıya kaldığı veya hafif ağız dalaşı yaptığı görülebilir.

5 ORTA/AĞIR: Hasta tekrarlayıcı biçimde dürtüsel olarak küfürlü konuşabilir, eşyalara zarar verebilir veya fiziksel tehdit savurabilir. Hastanın tecrit edilmesini, bağlanmasını veya gerektiğinde ilaçla sakinleştirilmesini gerektiren, saldırganlaştığı bir veya iki olay olmuş olabilir.

6 AĞIR: Hasta sonuçlarını hiç düşünmeden sıkça dürtüsel bir biçimde saldırgan, tehditkar, talepkar ve tahripkardır. Saldırgan davranış sergiler ve cinsel saldırganlık da gösterebilir. Muhtemelen varsanı niteliğindeki işittiği seslere uymaktadır.

7 ÇOK AĞIR: Hasta cinayet girişimleri, cinsel saldırılar, tekrarlayan kaba kuvvet kullanma veya kendine zarar verme davranışları göstermektedir. Tehlikeli dürtülerini kontrol edememesi nedeniyle sürekli gözetim altında tutulması veya tespit edilmesi gerekir.

#### G 15. ZİHİNSEL AŞIRI UĞRAŞI:

Gerçeklerle olan bağlantının ve uyum sağlayıcı davranışların otistik yaşantılar ve içten gelen duygu ve düşüncelere kendini kaptırma nedeniyle olumsuz yönde etkilenmesidir. Değerlendirmede temel alınacak veri görüşme boyunca gözlenen kişilerarası ilişkilerdeki davranışlardır.

1 YOK: Tanımla ilgili özellik yoktur.

2 ÇOK HAFİF: Bozukluğun varlığı şüphelidir; normal sınırları zorlayabilir.

3 HAFİF: Kişisel ihtiyaçlar veya sorunlarla aşırı uğraşma nedeniyle konuşmanın benmerkezcil konulara yönlendiği ve diğer insanlara gösterilen ilginin azaldığı gözlenir.

4 ORTA: Hastada gündüz hayal kurma veya iç yaşantılarla uğraşma tarzında bir kendisiyle meşgul olma hali vardır ve bu nedenle iletişim az da olsa etkilenmektedir.

5 ORTA/AĞIR: Hasta otistik yaşantılarla iç içedir. Boş bakışlar, kendi kendine mırıldanma veya konuşma veya stereotipik hareketler şeklinde gözlenen bu tür davranışlar toplumsal işlevleri ve iletişimi olumsuz etkilemektedir.

6 AĞIR: Otistik yaşantılarla olan aşırı zihinsel uğraşı dikkati toplamayı, konuşmayı ve çevreye yönelimi ciddi ölçüde sınırlamaktadır. Hasta sıklıkla kendi kendine gülerken, mırıldanırken, konuşurken veya bağırırken gözlenebilir.

7 ÇOK AĞIR: Davranışını her yönde etkileyecek biçimde otistik yaşantılarla iç içedir. Hastanın sürekli sözel olarak veya davranışlarıyla varsanılara yanıt vermesi söz konusu

olabilir. Hasta diğer insanların veya çevresinin pek farkında değildir.

#### G 16. AKTİF BİÇİMDE SOSYAL KAÇINMA:

Temelsiz korku, düşmanlık duygusu veya güvensizlik nedeniyle sosyal ilişkilerin azalmasıdır. Değerlendirmede temel alınacak veri tedavi ekibi veya ailenin bildirdiği sosyal işlevsellik düzeyidir.

1 YOK: Tanımla ilgili özellik yoktur.

2 ÇOK HAFİF: Bozukluğun varlığı şüphelidir; normal sınırları zorlayabilir.

3 HAFİF: Gerekğinde sosyal aktivitelere katılmakla birlikte hasta diğer insanların yanında kendisini rahatsız hissetmekte ve zamanını kendi başına geçirmeyi tercih etmektedir.

4 ORTA: Hasta isteksizce toplumsal aktivitelerin tamamına veya çoğuna katılmaktadır, ancak ikna edilmesi gerekebilir veya anksiyete, şüphecilik veya düşmanca duygular nedeniyle bu aktivitelerden erken ayrılabilir.

5 ORTA/AĞIR: Başkalarının çabalarına rağmen hasta korkuyla veya öfkeyle birçok sosyal aktiviteden uzak durmaktadır. Serbest saatlerini kendi kendine geçirmeye meyillidir.

6 AĞIR: Hasta korku, düşmanca duygular veya güvensizlik nedeniyle çok az sosyal aktiviteye katılmaktadır. Yaklaşıldığı zaman hasta ilişkileri koparmaya kuvvetli bir şekilde meyil gösterir ve genelde kendisini diğer insanlardan soyutlar.

7 ÇOK AĞIR: Belirgin korkular, düşmanlık duyguları veya kötülük görme sanrıları nedeniyle hastanın hiçbir sosyal aktiviteye katılımı sağlanamaz. Tüm etkileşimlerden mümkün olduğunca uzak durur ve kendisini diğer insanlardan soyutlar.

#### ŞİZOFRENİDE İŞLEVSEL İYİLEŞME ÖLÇEĞİ (ŞİLÖ)

##### • 1. Sosyal işlevsellik

Sosyal ilişkilerde kendini ortaya koyabilme (Sosyal ortamlarda hastanın kendisini ortaya koyma, kendini ifade edebilme becerisi.)

1. Yok: Hasta kendini ortaya koyamaz. Hasta bazen etrafındakiler tarafından kötü muamele görmeye ses çıkarmaz.

2. Kısmen var: Hasta sosyal ortamlarda pasiftir ve sadece arkadaş canlısı ortamlarda kendini ortaya koyabilir.

3. Yeterince var: Hasta herhangi bir ortamda kendisini yalnızca kısmen ortaya koyabilir.

4. Neredeyse tamamen var: Hasta her ortamda kendisini ortaya koyabilir.

5. Mükemmel derecede var: Hasta her ortamda kendisini ortaya koyabilir hatta etrafındakiler üstünde etki bırakabilir.

##### • Sosyal hayata ve / veya bir derneğe katılım (Politik olaylardan haberdar olmak, oy kullanmak, derneklere üye olmak vb.)

1. Yok: Hasta sosyal veya politik olaylarla hiç ilgilenmez.

2. Kısmen var: Hastanın sosyal ya da politik olaylara ilgisi belli belirsizdir ve kişisel olarak bu olaylara dahil olmaz.

3. Yeterince var: Hasta sosyal ve politik olaylarla ilgilidir ancak katılımı sınırlıdır.

4. Neredeyse tamamen var: Hasta sosyal ve politik olaylarla ilgilidir ve eğer katılması istenirse katılır.

5. Mükemmel derecede var: Hasta sosyal ve politik olaylarla ilgilidir ve aktif olarak

katılır; dernek etkinliklerine katılır.

- Kişisel aktiviteler (Kişisel ilgi alanlarına zaman ayırma, boş zamanları değerlendirebilme becerisi, örneğin; sportif faaliyetler, kitap okuma, el becerilerini geliştirme gibi hobiler.)

1. Yok: Hastanın hiçbir kişisel ilgi alanı yoktur veya hobilerini sürdürmez. Hasta, boş zamanlarında hareketsizdir.
2. Kısmen var: Hastanın birkaç ilgi alanı vardır ve kişisel aktiviteleri sınırlı ya da basmakalıptır veya dışarıdan zorlamayla gerçekleşir.
3. Yeterince var: Hasta, boş zamanlardaki etkinliklere kendiliğinden katılma konusunda belirli bir isteksizlik gösterir. Bazı ilgi alanları vardır ama bunları sürdürmekte zorlanırlar.
4. Neredeyse tamamen var: hastanın kendiliğinden başlattığı ve zaman içinde sürdürebildiği kişisel ilgi alanları vardır. İlgi alanları görece sınırlıdır.
5. Mükemmel derecede var: Hasta, farklı türlerde birkaç etkinliğe gönüllü olarak, kendiliğinden ve düzenli olarak katılır.

- İletişim ve bilgilenme (Yaygın bilgi kaynaklarının kullanımı. Örneğin; gazete, dergi, televizyon, radyo gibi ya da iletişim kaynaklarının kullanılması, telefon, posta, elektronik posta gibi.)

1. Yok: Hasta yaygın bilgi ve iletişim kaynaklarını kendi başına kesinlikle kullanamaz.
2. Kısmen var: Hasta sadece kesinlikle gerekli olduğu hallerde bilgi ve iletişim kaynaklarını kullanır.
3. Yeterince var: Hasta zaman zaman bazı iletişim ve bilgi kaynaklarını kullanır.
4. Neredeyse tamamen var: Hasta çoğu yaygın iletişim ve bilgi kaynaklarını kullanır.
5. Mükemmel derecede var: Hasta erişiminin olduğu tüm iletişim ve bilgi kaynaklarını düzenli olarak kullanır.

- Aile ve arkadaşlar (Aile bireyleri ve arkadaşlarla olan iletişim kalitesi, görüşme sıklığı)

1. Yok: Hastanın ailesiyle iletişimi yoktur ve arkadaşı yoktur.
2. Kısmen var: Hastanın ailesi ve arkadaşlarıyla nadir ve/veya pasif iletişimi vardır ve ilişkileri yüzeysel ve/veya düşük niteliklidir (agresif).
3. Yeterince var: Hastanın ailesi ve arkadaşlarıyla iletişimi vardır. İletişim düzensiz ve/veya seyrek. İyi nitelikli olabilen bazı ilişkilere kısmen dâhil olurlar.
4. Neredeyse tamamen var: Hasta aile üyeleri ve arkadaşlarıyla ilişkilerini sürdürür ve bu ilişkilerde bazen inisiyatif alır.
5. Mükemmel derecede var: Hastanın aile üyeleri ve arkadaşlarıyla iyi nitelikli ilişkileri vardır. İletişim sıklıkla kurulur ve genellikle hasta iletişim kurma girişiminde bulunur.

- Yaşam için gerekli olan sosyal çevre (mağazalar, hizmetler, komşular...): uyumlu sosyal entegrasyon için gerekli olan ilişkiler

1. Yok: Hastanın herhangi bir sosyal çevreyle hiçbir teması ya da etkileşimi yoktur.

2. Kısmen var: Hastanın komşularıyla olan etkileşimi çok azdır ve kesinlikle gerekli olan dışında çok nadiren temasta bulunur.
3. Yeterince var: Hastanın komşularıyla bazı etkileşimleri olur. Bu etkileşimler mesafelidir ve nadiren hasta tarafından başlatılır. Hasta hayatı için gerekli olan sosyal çevresini sadece kısmen kullanır.
4. Neredeyse tamamen var: Hasta sıklıkla komşularıyla etkileşim halindedir. Hasta, hayatı için gerekli olan sosyal çevresini düzenli olarak kullanır ancak kişisel ilişkiden kaçınır.
5. Mükemmel derecede var: Hasta komşularıyla ve hayatı için gerekli olan sosyal çevresiyle kendisinin başlattığı düzenli ve neşeli etkileşimlerde bulunur.

- Duygusal ve cinsel ilişkiler (Duygusal bir ilişki isteği ve bunu başarmak. Tatmin edici cinsel hayat )

1. Yok: Hastanın duygusal bir ilişkisi yoktur ve olması için aramaz. Hastanın ne fantezilerinde ne de gerçekte cinsel bir etkinliği yoktur.
2. Kısmen var: Hastanın duygusal bir ilişkisi yoktur ama olmasını ister. Cinsel etkinlik tatmin edici değildir ve nadirdir.
3. Yeterince var: Hastanın verimsiz ve düzensiz duygusal ilişkileri vardır. Cinsel hayatı aralıktır.
4. Neredeyse tamamen var: Hastanın yeterince istikrarlı duygusal bir ilişkisi vardır. Cinsel etkinlik her zaman tatmin edici değildir.
5. Mükemmel derecede var: Hastanın, istekleri doğrultusunda, tatmin edici duygusal bir ilişkisi vardır. Cinsel hayatı tatmin edicidir.

- 2. Sağlık ve Tedavi

Hastalığın ve tedavinin idaresi (Hastalıklarını, belirtilerini, tedavi programlarını, nüksetme işaretlerini bilme ve tedaviye uyum.)

1. Yok: Hasta, hastalığının adını bilmez veya belirtilerini ve tedavisini anlamaz; tedavi programına uymaz.
2. Kısmen var: Hastanın, hastalığı ve sonuçları hakkında çok sınırlı bilgisi vardır. Belirtilerin bazılarının farkındadırlar ancak bu belirtileri hastalığıyla ilişkilendiremez. Tedaviyi yeterince kavramaz ve uyumun gerekli olduğunu düşünmez.
3. Yeterince var: Hasta ilaçlarının isimlerini söyleyebilir ancak onları kullanmanın önemini gerçekten kavramaz.
4. Neredeyse tamamen var: Hasta hastalığını, temel belirtilerini ve sonuçlarını kavrar. İlaçlarının isimlerini söyleyebilir ve onları kullanmanın önemini anlar.
5. Mükemmel derecede var: Hasta, hastalığını, temel belirtilerini ve sonuçlarını kavrar. İlaçlarının isimlerini söyleyebilir ve tedavi programına tamamen uyar.

- Sağlık İdaresi (Sağlığını korumak için gerekli önlemleri almak.)

1. Yok: Hasta sağlığını ve kişisel temizliğini tamamen ihmal etmiştir.
2. Kısmen var: Hasta, yalnızca acı hissederse veya işlevsel bir bozulma yaşarsa sağlığıyla ilgilenir.
3. Yeterince var: Hasta, özellikle de acı hissederse veya işlevsel bir bozulma yaşarsa kendi sağlığıyla ilgilenir. Kişisel temizliğin asgari kurallarına uymaya çalışır.

4. Neredeyse tamamen var: Hasta kendi sağlığıyla ilgilidir. Genel olarak temizlik ve beslenmenin temel kurallarına uyarlar.
5. Mükemmel derecede var: Hasta kendi sağlığıyla ilgili olarak endişelidir ve aktif bir biçimde tedavi ve önleyici tedbirler alır. Hasta temizlik ve beslenme kurallarına tamamen uyar.

- Empati ve başkalarına yardım

1. Yok: Hasta etrafındaki kişilere dikkat etmez ve başkalarıyla ilgilenmez.
2. Kısmen var: Hastanın etrafındaki kişilere karşı dikkati çok azdır ve hasta başkalarının sorunlarıyla ilgilenmez.
3. Yeterince var: Hasta etrafındaki kişilere ilgi gösterir ancak bu kişilerin sorunlarına karışmaz.
4. Neredeyse tamamen var: Hasta başkalarının sorunlarıyla aktif olarak ilgilenir ancak onlara yardım etmek için aldığı sorumluluk sınırlıdır.
5. Mükemmel derecede var: Hasta başka insanların sorunlarıyla kişisel olarak ilgilenir ve yardım etmekten memnuniyet duyar.

- Tedavinin yan etkilerini idare etme (Tedavinin yan etkilerini bilme, tanıma ve bu etkilerle başa çıkma becerisi.)

1. Yok: Hasta, Tedavisinin yan etkileriyle tamamen ilgisiz görünür.
2. Kısmen var: Hasta tedavisinin yan etkileriyle yalnızca muğlak biçimde alakalıdır, yan etkileri tanımakta zorluk yaşar ve bunlarla baş etmek için yardım istemez.
3. Yeterince var: Hasta, tedavisinin yan etkileri konusunda yeterince alakalıdır. Yalnızca en rahatsız edici yan etkileri tanıyıp onlarla başa çıkabilir.
4. Neredeyse tamamen var: Hasta tedavisinin tüm yan etkileriyle alakalıdır. Neredeyse hepsini tanır ancak onlarla nasıl başa çıkacağını bilmesi şart değildir.
5. Mükemmel derecede var: Hasta tedavisinin olası tüm yan etkileriyle alakalıdır ve bu etkiler hakkında araştırma yapar. Tüm yan etkileri tanır ve onlarla başa çıkabilir.

- 3. Günlük Yaşam Becerileri

Biyolojik ritimlere uyum (hastanın uyanma/uyku, yemek saatleri gibi biyolojik ritimlere uyumu)

1. Yok: Hastanın yaşamla ilgili alışkanlıkları kesinlikle düzensizdir.
2. Kısmen var: Hasta, yalnızca başkası tarafından açıkça istendiğinde biyolojik ritimlere uyar.
3. Yeterince var: Hasta biyolojik ritimlere kendiliğinden ancak düzensiz biçimde uyar.
4. Neredeyse tamamen var: Hasta biyolojik ritimlere genellikle uyar ancak temel değişikliklere uyum sağlamakta zorlanır.
5. Mükemmel derecede var: Hasta her alanda ve her durumda biyolojik ritimlere uyar.

- Beslenme (Yemek hazırlığı yapma; alış-veriş, düzenleme ve/veya (ailenin veya yaşanılan yerin) yemek saatlerine uyma becerisi)

1. Yok: Hasta kendiliğinden tek başına alış-verişe çıkmaz ve yalnız yaşıyorsa kendi yemeğini hazırlamaz; ailesiyle ya da bir bakım evinde yaşıyorsa yemek saatlerine uymaz.
2. Kısmen var: Hasta nadiren yemek alış-verişine veya yemek hazırlığına dâhil olur. Yalnızca, ondan uyulması istenirse yemek saatlerine uyar.
3. Yeterince var: Hasta kendi yemeğini öyle ya da böyle yeterli biçimde hazırlar ancak yemek kalitesi ve düzeni yetersizdir.
4. Neredeyse tamamen var: Hasta kendi yemeğini sağlamak konusunda görece kendine yeterlidir. Besin kalitesi ve yemek düzeni çoğu zaman yeterlidir.
5. Mükemmel derecede var: Hasta yemeğini hazırlamak konusunda kendine yeter. Besin kalitesi ve yemek düzeni yeterlidir.

- İdari ve finansal yönetim (Olağan harcamaların idaresi, fatura ödemeleri, idari işler, sahip olduğu hakları bilme, mal varlığının idaresi)

1. Yok: Hasta olağan harcamalarını kontrol edemez ve tüm idari işlerde dışarıdan yardıma ihtiyaç duyar.
2. Kısmen var: Hasta günlük harcamalarını idare edebilir ama bütçe ve çoğu idari iş konusunda yardıma ihtiyaç duyar.
3. Yeterince var: Hasta kendi kişisel bütçesini ayarlayabilir. Tek başına faturalarını ödeyebilir ve harcamalarını ve giderlerini kontrol edebilir.
4. Neredeyse tamamen var: Hasta tüm faturaları ve idari işleri kendi başına halledebilir. Hasta tüm haklarından ve mal varlığından haberdar değildir.
5. Mükemmel derecede var: Hasta tüm faturalarını ve idari işlemleri kendi başına halledebilir. Hasta haklarından ve mal varlığından haberdardır.

- Kişisel görünüm ve bakım (görünüş, kişisel hijyen, kıyafetlerin temizliği) Daha önceki alışkanlıklar ve sosyal-kültürel ortamla kıyaslanarak değerlendirilecektir.

1. Yok: Hasta kirli ve dağınıktır, kokmaktadır. Görünüşünü ve bakımını ihmal eder. Birbirleriyle uyumsuz ve uygun olmayan kıyafetler giyer.
2. Kısmen var: Hastanın görünüşü ve/veya bakımı vasatın altındadır. Görünüşü oldukça ihmal edilmiştir ve kıyafetleri birbirleriyle uyumsuz olabilir veya uygun olmayabilir.
3. Yeterince var: Uygun bir bakım düzeyini sürdürmekte zorluk yaşıyor gibi görünmesine rağmen hastanın görünüşünde sadece hafifçe bir ihmal vardır.
4. Neredeyse tamamen var: Hastanın zaman zaman bakımla ilgili problemleri olur veya bazen görünüşünü ihmal eder. Bu çok nadiren olur ve önemli sonuçlar doğurmaz.
5. Mükemmel derecede var: Hastanın iyi bir görünüşü vardır ve bakımlıdır; giyimine dikkat eder.

- Agresif, saldırgan veya anti sosyal davranışın kontrolü (agresif davranış ve/veya kanunların ve toplum hayatının kurallarının hiçe sayılması)

1. Yok: Hasta agresif duygularına hakim olmaz. Kanunları sıklıkla ve/veya ciddi biçimde çiğner.
2. Kısmen var: Hasta agresif duygularına sadece kısmen hakim olur. Kanunlara veya toplum hayatının kurallarına her zaman uymaz.

3. Yeterince var: Hasta neredeyse her zaman agresif davranışına hakim olur. Kanunlara uyar ve toplum hayatının kurallarıyla ilgili nadiren sorun yaşar.
4. Neredeyse tamamen var: Hasta agresif duygularına hakim olur, bu duyguları sadece sözel olarak ifade eder. Kanunlara uyar ve genellikle toplum hayatının kurallarına da uyar.
5. Mükemmel derecede var: Hasta tüm agresif davranışlarına ve sözel agresyonuna hakim olur. Kanunlara ve toplum hayatının kurallarına harfi harfine uyar.

- Strese ve beklenmeyen durumlara uyum sağlama (Uyabilme becerisi, duygusal kontrol, başa çıkma mekanizmaları)

1. Yok: Hasta, en ufak sıkıntıya uygunsuz biçimde tepki verir. Ortaya çıkabilecek beklenmedik herhangi bir problemle başa çıkmak için hazırlıklı değildir.
2. Kısmen var: Hasta bazı problemlerle başa çıkabilir ama hemen bunalır.
3. Yeterince var: Hasta stresle başa çıkabilir ancak sorunlar tekrarladığında ya da ciddi bir hal aldığı anda bunalır.
4. Neredeyse tamamen var: Hasta, günlük hayattaki stres ve sorunlarla iyi bir biçimde başa çıkar ancak büyük ve beklenmedik strese karşı oldukça hassastır.
5. Mükemmel derecede var: Hastanın duygusal kontrolü iyidir ve her durumda etkili baş etme mekanizmaları kullanır.

- 4. Mesleki İşlevsellik

Ev işi etkinlikleri (Ev idaresi ile ilgili işler; toplama, çamaşır, bulaşık, temizlik, çöpü dışarı çıkarma, genel bakım, mobilyanın durumu vb.)

1. Yok: Hasta evine hiç bakmaz (temizliği asla kendisi yapmaz, nevesimleri değiştirmez, çöpü dışarı çıkarmaz...).
2. Kısmen var: Hasta çok az ev işi yapar ve sadece mutlaka gerekli olan şeyleri yapar.
3. Yeterince var: Hasta, içinde bulunduğu çevrenin sosyal kurallarını yerine getirme imkanı veren minimum düzeydeki ev işlerini ve temizlik işlerini yapar.
4. Neredeyse tamamen var: Hasta çoğu ev işini yapar ancak bu bazen düzensiz ve eksik olur.
5. Mükemmel derecede var: Hasta ev işlerini düzenli olarak ve iyi bir biçimde yapar.

- Çalışma veya eğitim (Okul veya üniversiteye devam etme ya da geri dönme, iş eğitimi alma ya da profesyonel yönelim. İş arama ya da işe geri dönme, profesyonel entegrasyon)

1. Yok: Hasta herhangi bir profesyonel etkinlik yürütemez ya da okulunu tamamlayamaz görünür. İş aramak veya okula geri dönmek için adım atmaz.
2. Kısmen var: Hasta iş aramak veya okula geri dönmek için adım atar. Şu anda iş ya da okulla ilgili olarak bir etkinlikte bulunmaz.
3. Yeterince var: Hastanın korunaklı bir ortamda düzensiz iş veya işleri vardır. Hasta aralıklı olarak okula gider.
4. Neredeyse tamamen var: Hasta çalışır ya da okula gider. Entegrasyonu için çaba gerekir veya araya kısa aralıklar girer.
5. Mükemmel derecede var: Hasta düzenli bir biçimde çalışır veya (okuldaki) çalışmalarını gayretle sürdürür.

## ÖZ GEÇMİŞ

Aytül KARABEKİROĞLU, Bursa Anadolu Lisesi'ni bitirdikten sonra Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden 2002 yılında mezun oldu. 2008 yılında Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık ünvanını aldı. 2008-2010 tarihleri arasında Samsun Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Hastanesi'nde ve 2010-2016 tarihleri arasında Samsun Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde başasistan kadrosunda çalıştı. 2016 yılında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi (OMÜTF), Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Yard. Doç., 2017 yılında doçent ünvanını aldı. Halen OMÜTF'de doçent olarak görev yapan Aytül KARABEKİROĞLU, iyi derecede İngilizce bilmektedir. Temel ilgi alanları arasında klinik sinirbilim, toplum ruh sağlığı yer alır. (12.06.2023).

### İletişim Bilgileri

ORCID ID : 0000-0001-5048-7951

### Yayımlar:

1. Koçak MB, Şahin AR, Güz H, Böke Ö, Sarısoy G, **Karabekiroğlu A.** The Relationship Between Suicide and Ideation with Depression, Insight and Internalized Stigmatization in Schizophrenia (2022) 23: 18-25 doi: 10.512/alphapsychiatry.2021.21216
2. Bayad S, Alp-Topbaş Ö, Kocabaş T, elbir M, Gökten-Ulusoy D, Korkmaz U, Araz O, Ergüner- Aral A, **Karabekiroğlu A.** Aydemir Ö. Türk Psikiyatri Dergisi 2021; 32 (4): 267-274. Doi: 10.5080/u25484
3. Özdin S, **Karabekiroğlu A.** Özbalcı GS, Aker AA The effects of cognitive symptoms in binge eating disorder on depression and self-esteem Eating and Weight Disorders; Studies on Bulimia, Anoreksia and Obesity 26: 1483-1489
4. Arslan HN, **Karabekiroğlu A.** Terzi Ö, DüNDAR C (2021) The effects of the COVID-19 outbreak on physicians' psychological resilience Postgraduate Medicine 132: 2; 223-230.
5. Şahin MK, Aker S, Şahin G, **Karabekiroğlu A.** Prevalence of Depression, Anxiety, Distress and Insomnia and Related Factors in Healthcare Workers During COVID-19 Pandemic in Turkey. Journal of Community Health 2020; 45: 1168-1177

6. Bıçakçı ÜE, Güz HÖ, Şahin AR, Böke Ö, Sarısoy G, **Karabekiroğlu A**, Kahve AC. Obsesif Kompulsif Bozuklukta İlaç Tedavine Direncin Yordayıcıları Anadolu Psikiyatri Dergisi 2019; 20 (6): 565-572.
7. **Karabekiroğlu A**, Demir EY, Aker S, Kocamanoğlu B, Karabulut GS. “Predictors of depression and anxiety among caregivers of hospitalised advanced cancer patients.” Singapore Med J Nov, 59 (11): 572-577. doi: 10.11622/smedj.2018066 (2018).
8. Özdin S, Sarısoy G, Şahin AR, Arık AC, Güz Özyıldız H, & **Karabekiroğlu A**. Early maladaptive schemas in patients with bipolar and unipolar disorder. International Journal of Psychiatry in Clinical Practice. 2017
9. **Karabekiroğlu A**, Pazvantoğlu O, Karabekiroğlu K, Böke Ö, Korkmaz IZ. “Associations with violent and homicidal behavior among men with schizophrenia” *Nordic Journal Of Psychiatry* doi: 10. 3109/080394882015.1109139 [baskıda]
10. **Karabekiroğlu A**, Yılmaz A, Kocamanoğlu B. “Acute Psychotic Symptoms: A Manifestation of Antiphospholipid Syndrome or Infarction of Corpus Collosum. A Case- Report” *Psychiatr Danub* **27(3)**: 280-282. (2015)
11. Karabekiroğlu K, Akman İ, Kuşçu-Orhan Ş, Kuşçu K, Altuncu E, **Karabekiroğlu A**, Yüce M. “Mother-Child Interactions of Preterm Toddlers” *Archives of Neuropsychiatry* (**52**):157-162 (2015)
12. Çak TH, Karabekiroğlu K, Kültür ÇE, Tarakçıoğlu MC, Kaya R, Say GN, Görker I, Sapmaz D, **Karabekiroğlu A**, Memik NC, Yüce M, Köse S, Özbaran B, Özdemir FD, Sarı BA, Erol OS, Evinç G, Cengiz H, Varol F. Anne ve Baba Adaylarında Psikiyatrik Belirtiler ile Doğum Sonrası Depresyon ve İnfantil Kolik Arası İlişki: Çok Merkezli Bir Takip Çalışması. *Turk J Psychiatry*, **26(2)**: 87-98 (2015)
13. Yüce M, Güner SN, Karabekiroğlu K, Baykal S, Kılıç M, Sancak R, **Karabekiroğlu A**. “Association of Tourette Syndrome and Obsessive-Compulsive Disorder with Allergic Diseases in Children and Adolescents: a Preliminary Study” *Eur Rev Med Pharmacol Sci* **18(3)**: 303-310 (2014)
14. Güleç H, **Karabekiroğlu A**, Yenel A, Baykaran MB, Ünal KE. “Effects of Dimensional and Categorical Classification on the Clinical Manifestation of Major Depressive Disorder” *Arch Neuropsychiatr*, **51**:233-241 (2014)

15. **Karabekiroğlu A**, Topçuoğlu V, Gımsal-Göentürk A, Karabekiroğlu K, “İlk Epizod Majör Depresyon ve Yineleyici Majör Depresyon Grupları Arasında Yönetici İşlev Farklılıkları” *Turk J Psychiatry*, **21(4)**: 280-288 (2010)
16. Yurdakul Z, Akaman I, Kuşçu MK, **Karabekiroğlu A**, Yaylalı G, Demir F, Özek E. “Maternal psychological problems associated with neonatal intensive care” *Int J Pediatr Epub 2009 Jul 27* doi:10.1155/2009/591359 (2009)
17. Akman I, Kuşçu MK, Özdemir N, Yurdakul Z, Solakoğlu M, Orhan L, **Karabekiroğlu A**, Özek E. “Breastfeeding duration and postpartum psychological adjustment: role of maternal attachment styles” *Journal of Paediatrics and Child Health* **44(6)**: 369-73 (2008).
18. Kuşçu MK, Akman I, **Karabekiroğlu A**, Yurdakul Z, Orhan L, Özdemir N, Akman M, Özek E. “Early adverse emotional response to childbirth in Turkey: The impact of maternal attachment styles and family support” *J Psychosom Obstet Gynaecol* **25**: 1-6 (2007)
19. Akman I, Kuşçu MK, Özdemir N, Yurdakul Z, Solakoğlu M, Orhan L, **Karabekiroğlu A**, Özek E. “Mothers’ Postpartum Psychological Adjustment and Infantile Colic” *Arch Dis Child* **91(5)**: 417-19 (2006)
20. Topçuoğlu V, Cömert B, **Karabekiroğlu A**, Erdil TY, Turoğlu HT. “Right Basal Ganglion Hypoperfusion in Obsessive Compulsive Disorder Patients Demonstrated by 99mTC-HMPAO Brain Perfusion SPECT: a Controlled Study” *Int J Neurosci*, **115(12)**: 1643-55 (2005)
21. **Karabekiroğlu A**, Yılmaz A, Kocamanoğlu B. Akut Psikotik Atak Belirtileri ile Ortaya Çıkan Antifosfolipid Sendromu. *Turk J Psychiatry*, **(2)**:99 (2014) (poster sunumu)
22. **Karabekiroğlu A**, Pazvantoğlu O, Karabekiroğlu K, Böke Ö, Korkmaz IZ. Şizofrenide Ciddi Şiddet Davranışı ile İlişkili Faktörler. *Turk J Psychiatry*, **(2)**:165 (2014) (poster sunumu)
23. **Karabekiroğlu A**, “Risperidon Treatment in Body Dysmorphic Disorder Comorbid with Tourette Syndrome and Trichotillomania.” World Psychiatric Association International Congress, İstanbul-Turkey *Turk J Psychiatry* **(2)**: 185 (2006) (sözlü sunum)
24. Kuscu MK, Akman I, Yurdakul Z, **Karabekiroğlu A**, Orhan L, Özdemir N. “Psychosocial predictors of postpartum depression in Turkey” *Journal of Psychosomatic Research*; **59 (1)**: 34 (2005) (poster sunumu)

25. Kuscı MK, Akman I, Yurdakul Z, **Karabekiroğlu A**, Orhan L, Özdemir N. “Early emotional response in childbirth in Turkey: the role of attachment styles” *Journal of Psychosomatic Research*, **59 (1)**: 35 (2005) (poster sunumu)
26. Karabekiroğlu K, Say GNT, **Karabekiroğlu A**, Yüce M, Sapmaz D. “Prenatal baby presentations of mother and postpartum depression and infantile regulation: A Follow-Up Study. *Neuropsychiatrie de l’enfance et de l’adolescence*. (2012)
27. Pazvantoğlu O, Güneş S, **Karabekiroğlu A**, Böke Ö, Korkma IZ, Yeğin Z, Mor S, Sarısoy G, Bağcı H. “The Relationship Between COMT rs4818 Polymorphism and Serious Violence Behavior of Male Schizophrenic Patients in Turkish Population: A Preliminary Report.” 7th European Congress On Violence In Clinical Psychiatry (2011)
28. Fıstıkçı N, Keyvan A, Bez Y, Hacıoğlu M, **Karabekiroğlu A**, Şenyuva G. “Dysfunctional Attitudes Scale And Its Implicants On Social Phobia.” 7th International Congress of Cognitive Psychotherapy- Clinical Science.” (2011)
29. Yazgan Y, Ünal S, Turanlı ED, Taşkın B, **Karabekiroğlu A**, Bicer D, Guler A, Elci N, Asherson PJ, Dedeoğlu C. “Association of DRD4 and DAT 1 with ADHD: A Follow up Study” American Academy of Child and Adolescent Psychiatry Annual Meeting, Chigaco, USA (2008)
30. Oğuz G, **Karabekiroğlu A**, Kocamanoğlu B, Sungur MZ. “Obezite ve Bilişsel Davranışçı Terapisi” *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar*, Online First 10. Sep. (2015) (Baskıda)
31. Güleç H, Güleç MY, Ünal EK, **Karabekiroğlu A**, Sayar K, Köse S. “Whiteley İndeksi Versiyonunun (Türkçe WI-7) Geçerlik, Güvenirliği ve Faktör Yapısı” *Klinik Psikiyatri Dergisi* **16**: 27-33 (2013)
32. Oğuz GÖ, **Karabekiroğlu A**. “Genel Tıpta Bilişsel Davranışçı Terapi Uygulamaları” *Psikiyatride Güncel Dergisi*, **2**: 178-85 (2012)
33. **Karabekiroğlu A**, Karabekiroğlu K, Cömert B, Topçuoğlu V. “Panik Bozukluğunda Beyin Görüntüleme Çalışmaları” *Anadolu Psikiyatri Dergisi*, **8**: 224-230 (2007)
34. Topçuoğlu V, **Karabekiroğlu A**, Yazgan Ç. “Panik Bozukluğu Provokasyon Çalışmaları ve Provokasyon Ajanlarının Farklılıkları” *Anadolu Psikiyatri Dergisi*, **6**: 197-205 (2005)
35. Gültekin OK, Mete T, Özer İ, **Karabekiroğlu A**, Kayabaşı BK. “Nöropsikiyatrik Şikayetlerle Acile Başvuran Hastanın Cerrahi Tedavisi: Atipik Paratroid Adenomu

Olgusu.” 7. *Ulusal Endokrin Cerrahi Tedavisi Kongresi*. 23-26 Nisan, Antalya (2015)

36. Kocamanoğlu B, **Karabekiroğlu A.** “Vajinismus Tanısı Alan Kadınların Eşlerinde Görülen Cinsel Fonksiyon Bozuklukları.” *Cinsellik ve Cinsel Tedaviler X. Ulusal Kongresi*, 28-30 Kasım, İstanbul (2014)

37. **Karabekiroğlu A.**, Yazgan Ç, Güngör L, Onar MK, Gönentür A. “İnme Sonrası Depresyon Gelişme Sıklığı- 32 Olgudan Olşan Bir Değerlendirme.” *44. Ulusal Psikiyatri Kongresi ve Anksiyete Sempozyumu*, 14-19 Ekim, Antalya (2008)

38. Karabekiroğlu, K. ve **Karabekiroğlu A.** “Erken çocukluk döneminde psikiyatrik yakınması olan çocuğa sahip anne ve babalar arasındaki depresyon ve kaygı düzeyi ilişkisi” *10. Bahar Sempozyumu*, 124, İstanbul, 2006.

39. Duran Ş, Fıstıkcı N, Asena E, Bez Y, Nurmedov S, **Karabekiroğlu A.** Keyvan A, Algan Ç, Yosmaoğlu A, Topçuoğlu V, Sungur MZ. “Sosyal Fobi Hastalarında ‘Sosyotropi-Otonomi Ölçeği’ Puanları ve Sosyal Fobi İlişkisi.” *41. Ulusal Psikiyatri Kongresi*, 15-20-Kasım, Erzurum (2005)

40. Fıstıkcı N, Asena E, Bez Y, Nurmedov S, **Karabekiroğlu A.** Keyvan A, Algan Ç, Duran Ş, Yosmaoğlu A, Topçuoğlu V, Sungur MZ. “Sosyal Fobi Hastalarında ‘Fonksiyonel Olmayan Tutumlar Ölçeği’ (FOTO) Puanları ve Sosyal Fobi ile İlişkisi.” *41. Ulusal Psikiyatri Kongresi*, 15-20-Kasım, Erzurum (2005)

41. Akman A, Kuşçu K, Yurdakul Z, Orhon L, Özdemir N, **Karabekiroğlu A.** Uçar SM, Özek E. “Postpartum Depresyon ile Emzirme Becerileri Arasındaki İlişki” *13. Ulusal Neonatoloji Kongresi ve Yenidoğan Hemşireliği Kongresi*, 13-17- Nisan, Kayseri (2005)

42. Akman A, Kuşçu K, Özdemir N, Yurdakul Z, Orhon L, **Karabekiroğlu A.** Demir F, Özek E. “Postpartum Dönemdeki Psikososyal Durum ve İnfantil Kolik İlişkisi” *13. Ulusal Neonatoloji Kongresi ve Yenidoğan Hemşireliği Kongresi*, 13-17- Nisan, Kayseri (2005)

43. Kuşçu MK, Akman İ, **Karabekiroğlu A.** Orhon L, Yurdakul Z. “Postpartum Dönemde, Annelerin Anksiyete Düzeyleri ile Anne Bağlanma Stili” *9. Bahar Sempozyumu*, 13-17-Nisan, Belek, Antalya (2005)

44. Gımsal A, **Karabekiroğlu A.** Güler AS, Erdoğan B, Göktepe EO “Antipsikotiklerin Yol Açtığı Hiperprolaktinemi Makroprolaktin Düzeyinin Önemi.” *40. Ulusal Psikiyatri Kongresi*, 28-Eylül-3-Ekim, Kuşadası, Aydın (2004)

- 45.** Fıstıkçı N, **Karabekiroğlu A.** Kuşçu MK. “Bir Akciğer Kanseri Olgusunda Sisplatin ve Klozapinin Birlikte Kullanımı.” *40. Ulusal Psikiyatri Kongresi*, 28-Eylül-3-Ekim, Kuşadası, Aydın (2004)
- 46.** **Karabekiroğlu, A.**, Karabekiroğlu K, Topçuoğlu V “Psikojenik Polidipsi- Bir Olgu Üzerinden Tartışma” *40. Ulusal Psikiyatri Kongresi*, 413-415, Aydın, (2004)

