



**T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ, KONYA SAğLIK
UYGULAMA VE ARAşTIRMA MERKEZİ**

**BEYHEKİM EğİTİM VE ARAşTIRMA HASTANESİ
PSİKİYATRİ KLİNİğİ**

**TEDAVİYE DİRENçLİ şİZOFRENİ HASTALARINDA
KLOZAPİN KULLANAN VE KULLANMAYANLARIN KLİNİK
DEğERLENDİRME, REMİSYON SÜRESİ, YATIş SIKLIğI,
İşLEVSELLİK VE İLAç YAN ETKİSİ AÇISINDAN
KARşILAşTIRILMASI**

Dr. Rahime Güven

KONYA-2023



**T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ, KONYA SAğLIK
UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ**

**BEYHEKİM EğİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
PSİKİYATRİ KLİNİğİ**

**TEDAVİYE DİRENÇLİ şİZOFRENİ HASTALARINDA
KLOZAPİN KULLANAN VE KULLANMAYANLARIN KLİNİK
DEğERLENDİRME, REMİSYON SÜRESİ, YATIş SIKLIğI,
İşLEVSELLİK VE İLAÇ YAN ETKİSİ AÇISINDAN
KARşILAşTIRILMASI**

Dr. Rahime Güven

Tez Danıőmanı: Uzm. Dr. Bilge etin İlhan

(UZMANLIK TEZİ)

KONYA-2023

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimi ile eğitimime değerli katkısı olan, her daim yol gösterici olan kıymetli hocam Doç. Dr. İkbâl İNANLI'ya

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, tezimin her aşamasında destek ve yardımını esirgemeyen değerli hocam tez danışmanım Uzm. Dr. Bilge ÇETİN İLHAN'a

Eğitimime olan kıymetli katkılarından dolayı değerli hocalarım Prof. Dr. İbrahim EREN'e, Doç. Dr. İsmet Esra ÇİÇEK'e, Doç.Dr. Medine GIYNAŞ AYHAN'a, Doç. Dr. Ali Metehan ÇALIŞKAN'a,

Rotasyonlarım sırasında bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım eğitim sorumlularım Prof. Dr. Serhat TÜRKOĞLU, Doç. Dr. Fatih Hilmi ÇETİN, Doç. Dr. Halit Necmi UÇAR ve Doç. Dr. Ömer Faruk ODABAŞI'na

Bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım Beyhekim Eğitim ve Araştırma Hastanesi Psikiyatri Kliniği uzman doktorlarına,

Beraber çalışmaktan keyif duyduğum Beyhekim Eğitim ve Araştırma Hastanesi Psikiyatri Kliniği asistan doktorlarına,

Beni özveriyle yetiştiren, her anımda emeği olan, sonsuz sevgi ve destekleriyle bana güç veren değerli annem, babam ve abilerime,

Her zaman yanımda olan, desteklerini devamlı hissettiğim kayınvalideme ve kayınpederime,

Varlığı ile kendimi çok şanslı hissettiğim, desteğini asla esirgemeyen, hayatımın her alanında sevgi ve sabırla yanımda olan kıymetli eşim Türker Burak'a,

Minicik kalbiyle bana bu süreçte destek olan ve anlayış gösteren kızım Zeynep Duru'ya sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Rahime Güven

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
SİMGE VE KISALTMALAR.....	iii
TABLO LİSTESİ	iv
ÖZET.....	v
ABSTRACT	vii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	5
2.1. ŞİZOFRENİ.....	5
2.2. TEDAVİYE DİRENÇLİ ŞİZOFRENİ.....	16
3. GEREÇ VE YÖNTEM	28
3.1. ÖRNEKLEM SEÇİMİ.....	28
3.2. ARAŞTIRMANIN UYGULANMASI	29
3.3. ARAŞTIRMADA KULLANILAN VERİ TOPLAMA ARAÇLARI	29
3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	32
4. BULGULAR	33
4.1. SOSYODEMOGRAFİK VERİLER	33
4.2. KLİNİK VERİLER	36
4.3. ÖLÇEK PUANLARININ KARŞILAŞTIRILMASI.....	44
5. TARTIŞMA	56
5.1. SOSYODEMOGRAFİK VERİLERİN TARTIŞILMASI	56
5.2. KLİNİK VERİLER VE ÖLÇEK PUANLARININ TARTIŞILMASI	59
6. SONUÇLAR	75
7. KAYNAKLAR.....	77

SİMGE ve KISALTMALAR

AIMS:	Anormal İstemsiz Hareketler Ölçeği (Abnormal Involuntary Movement Scale)
BKA:	Birinci Kuşak Antipsikotik
BPRS:	Kısa Psikiyatrik Değerlendirme Ölçeği (Brief Psychiatric Rating Scale)
CGI-s:	Klinik Global İzlenim Hastalık Şiddeti Ölçeği (Clinical Global Impressions)
CŞDÖ:	Calgary Şizofrenide Depresyon Ölçeği
DSM:	Mental Bozuklukların Teşhis ve İstatistik El Kitabı (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders)
DSÖ:	Dünya Sağlık Örgütü
EKT:	Elektrokonvülsif Terapi
EPS:	Ekstra Piramidal Sistem
GABA:	Gama Aminobütirik Asit
GAS:	Global Değerlendirme Ölçeği (Global Assessment Scale)
HSV:	Herpes Simleks Virüs
ICD:	Ruhsal ve Davranışsal Bozukluklar Sınıflaması (International Statistical Classification Of Diseases)
İDÖ	İntihar Davranış Ölçeği
İKA:	İkinci Kuşak Antipsikotik
LSD:	Liserjik Asit Dietilamid
PANSS:	Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (Positive And Negative Syndrome Scale)
QLS:	Yaşam Kalitesi Ölçeği
SF-36:	Kısa Form (Short Form)
SOFAS:	Sosyal ve Mesleki İşlevsellik Ölçeği (Social And Occupational Functioning Assessment Scale)
SNRI:	Serotonin Norepinefrin Geri Alım İnhibitörü (Serotonin And Norepinephrine Reuptake Inhibitors)
SSRI:	Selektif Serotonin Geri Alım İnhibitörü (Selective Serotonin Reuptake Inhibitors)
TDŞ:	Tedaviye Dirençli Şizofreni
TRRIP:	Psikozda Tedavi Yanıtı ve Direnci (Treatment Response And Resistance İn Psychosis (TRRIP) Working Group)
TSA:	Trisiklik Antidepresan
UKU:	Klinik Araştırmalar Komitesi (Udvalg for Kliniske Undersogelser)
n:	Örneklem Sayısı
p:	Anlamlılık Değeri

TABLO LİSTESİ

Tablo 2.1. Uluslararası kılavuzlardaki TDŞ kriterleri	18
Tablo 2.2. TDŞ tanımı ve değerlendirmesinde TRRIP kriterleri	19
Tablo 4.1. Klorzapin kullanan ve kullanmayan hastalarda sosyodemografik özellikler	35
Tablo 4.2. Klorzapin kullanan ve kullanmayan hastalarda psikiyatrik hastalık ve tedavi özellikleri.....	38
Tablo 4.3. Klorzapin kullanan ve kullanmayan hastalarda antipsikotik kullanımları	40
Tablo 4.4. Tüm hastalarda en uzun süre kullanılan antipsikotik kullanım süresinin dağılımı	41
Tablo 4.5. Klorzapin kullanan hastalarda ilaç kombinasyonlarının dağılımı	42
Tablo 4.6. Klorzapin kullanmayan hastalarda ilaç kombinasyonlarının dağılımı	43
Tablo 4.7. Klorzapin kullanan ve kullanmayan hastalarda PANSS, CGI hastalık şiddeti skoru ve global değerlendirme ölçeği skorlarının dağılımı.....	45
Tablo 4.8. Klorzapin kullanan ve kullanmayan hastalarda intihar davranış ölçeği ve Calgary depresyon ölçeği skorlarının dağılımı	46
Tablo 4.9. Klorzapin kullanan ve kullanmayan hastalarda SF36 ölçeği alt ölçeklerinin değerlendirilmesi.....	47
Tablo 4.10. Klorzapin kullanan ve kullanmayan hastalarda UKU yan etki alt ölçek puanlarının ve anormal istemsiz hareketler ölçeği puanlarının değerlendirilmesi.....	48
Tablo 4.11. Klorzapin kullanan ve kullanmayan hastalarda UKU yan etki ölçeğinin değerlendirilmesi.....	49
Tablo 4.12. Klorzapin kullanan hastalarda tedavi ile ilgili özellikler.....	50
Tablo 4.13. Klorzapin kullanan hastalarda tedavi değerlendirmesi.....	51
Tablo 4.14. Klorzapin kullanan hastalarda yan etkilerin dağılımı.....	51
Tablo 4.15. Klorzapin kullanımı öncesi ve sonrası yatış sayılarının karşılaştırılması	52
Tablo 4.16. Klorzapin kullanımı öncesi ve sonrası suisid girişimlerinin karşılaştırılması	52
Tablo 4.17. CGI skor gruplarına göre ölçek skorlarının dağılımı	54
Tablo 4.18. Değişkenlerin Binary Lojistik Regresyon Analizi	55

ÖZET

Amaç: Şizofreni hastalarında tedaviye direnç gelişimiyle hastaların kendisi, ailesi ve toplum için oluşturduğu yük artmakta, işlevsellik ve yaşam kalitesi düşmektedir. Tedaviye Dirençli Şizofreni (TDS) için onaylanmış tek antipsikotik klozapindir. Ancak klozapin kullanımıyla meydana gelebilecek agranülositoz, nöbetler, myokardit gibi ölümcül yan etkilerin yanı sıra reçete yazma ve takip konusundaki deneyim eksikliği klozapin kullanımını sınırlandırmaktadır. Bunun yerine de polifarmasi ve yüksek doz ilaç kullanımı tercih edilmektedir. Sonuç olarak da artan başarısız tedavilerle hastalık yükü ve polifarmasiye bağlı yan etkiler artmaktadır. Çalışmamızda TDS hastalarında klozapin kullanımının etkinlik ve yan etkiler üzerindeki etkisini değerlendirmek amacıyla klozapin kullanan ve kullanmayan TDS hastalarında klinik belirtiler, işlevsellik, yaşam kalitesi ve ilaç yan etkilerinin değerlendirilmesi ve karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamıza DSM 5 tanı ölçütlerine göre şizofreni tanısı almış ve klinik öyküde (tıbbi kayıtların gözden geçirilmesi, hasta ve yakınlarından alınan bilgi ile) en az 5 yıldır şizofreni klinik belirtileri olduğu öğrenilen ve tedaviye dirençli olma kriterlerini karşılayan, klozapin kullanan ya da klozapin dışı antipsikotik tedavisi alan, son 3 aydır kullandığı antipsikotik ilaç dozu değişmemiş olan, 18-65 yaş aralığında 88 hasta dahil edilmiştir. Katılımcılara öncelikle sosyodemografik verilerin elde edilmesi amacıyla Sosyodemografik Veri Formu uygulanmış, ardından Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (PANSS), Klinik Global İzlenim Ölçeği (CGI), Calgary Şizofrenide Depresyon Ölçeği (CŞDÖ), Global Değerlendirme Ölçeği (GAS), Anormal İstemsiz Hareketler Ölçeği (AIMS), UKU Yan Etki Değerlendirme Ölçeği, Kısa Form 36 Yaşam Kalitesi Ölçeği, İntihar Davranışı Ölçeği (İDÖ) uygulanmıştır.

Bulgular: Çalışmamızda klozapin kullanan hastalarda PANSS pozitif, negatif, genel psikopatoloji, PANSS toplam puanları, CGI ölçeği hastalık şiddeti skoru anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır (sırasıyla $p<0,001$, $p=0,026$, $p=0,002$, $p=0,012$, $p<0,001$, $p=0,003$). Klozapin alan hastalarda GAS puanı anlamlı olarak daha yüksek tespit edilmiştir ($p<0,001$). Klozapin kullanım öncesine göre 1, 3 ve 5 yıldaki hastane yatış sayılarının klozapin kullanım sonrasında istatistiki olarak

düştüğü görülmüştür (p değerleri sırasıyla; $p=0,045$; $p=0,017$; $p=0,003$). Klorzapin alan hastalardan suisid girişimi olan 18 hastanın 15'inde klorzapin kullanımı sonrası intihar girişimi olmamıştır. Klorzapin kullanım öncesi ve sonrasında suisid girişimi sayılarında istatistiksel olarak fark tespit edilmese de ($p=0,066$) klorzapin kullanımı sonrası intihar yüzdesi azalmıştır. CGI skoru >3 olan hasta grubuna göre CGI ≤ 3 olan hasta grubunu tahmin etmek için kurulan binary lojistik regresyon modelinde klorzapin kullanımının CGI skorunun ≤ 3 olma olasılığını 2,94 kat ($p=0,043$) arttırdığı bulunmuştur. Klorzapin kullanan hastalarda antipsikotik sayısı ve antipsikotiklerin toplam klorpromazin eş değer dozu, klorzapin kullanmayan hastalardan istatistiksel olarak daha düşük bulunmuştur ($p<0,001$). SF36 emosyonel rol sınırlamaları ve sosyal işlevsellik alt boyutlarına ait ölçek skorları klorzapin kullanan hasta grubunda klorzapin kullanmayan hasta grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (p değerleri sırasıyla; $p=0,037$; $p=0,017$). İntihar Davranış Ölçeği ve Calgary Şizofrenide Depresyon Ölçeği, UKU Yan Etki Değerlendirme Ölçeği alt boyutları ve Anormal İstemsiz Hareketler Ölçeği skorlarının dağılımında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir ($p>0,05$).

Sonuç: Tedaviye dirençli şizofreni hastalarında klorzapin kullanımıyla birlikte klinik belirtilerin ve işlevselliğin daha iyi olacağı; hastaneye yatış sıklığında, intihar oranında, antipsikotik dozu ve sayısında azalma olacağı düşünülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Antipsikotik, İntihar, İşlevsellik, Klorzapin, Tedaviye Dirençli Şizofreni, Yan Etkiler

ABSTRACT

Objective: With the development of treatment resistance in schizophrenia patients, the burden on the patient, his or her family, and society increases, and functionality and quality of life decrease. The only antipsychotic approved for treatment-resistant schizophrenia is clozapine. However, fatal side effects such as agranulocytosis, seizures, and myocarditis, as well as a lack of experience in prescribing and monitoring, limit the use of clozapine. Instead, polypharmacy and high doses of medication are preferred. As a result, the burden of disease and polypharmacy-related side effects increases with the number of unsuccessful treatments. In our study, we aimed to evaluate and compare clinical symptoms, functionality, quality of life, and drug side effects in treatment-resistant schizophrenia patients with and without clozapine to evaluate the effect of clozapine use on efficacy and side effects in treatment-resistant schizophrenia patients.

Materials and Methods: In our study, 88 patients between the ages of 18-65 who were diagnosed with schizophrenia according to DSM 5 diagnostic criteria and who were found to have clinical symptoms of schizophrenia for at least 5 years in clinical history (by reviewing medical records, information obtained from patients and their relatives) and who met the criteria of being resistant to treatment, who were on clozapine or non-clozapine antipsychotic treatment, and whose antipsychotic drug dose had not changed in the last 3 months were included. Sociodemographic Data Form was administered to the participants to obtain sociodemographic data, followed by Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS), Clinical Global Impression Scale (CGI), Calgary Depression in Schizophrenia Scale (CDSS), Global Assessment Scale (GAS), Abnormal Involuntary Movements Scale (AIMS), UKU Side Effect Rating Scale, Short Form 36 Quality of Life Scale, Suicidal Behavior Scale (SBS).

Results: In our study, PANSS positive, negative, general psychopathology, PANSS total scores, and CGI scale disease severity score were significantly lower in patients taking clozapine ($p<0.001$, $p=0.026$, $p=0.002$, $p=0.012$, $p<0.001$, $p=0.003$, respectively). The GAS score was significantly higher in patients receiving clozapine ($p<0.001$). The number of hospitalizations in 1, 3, and 5 years decreased statistically after clozapine use compared to before clozapine use (p values were $p=0.045$;

p=0.017; p=0.003, respectively). Of the 18 patients who attempted suicide, 15 of them did not attempt suicide after clozapine use. Although there was no statistical difference in the number of suicide attempts before and after clozapine use (p=0.066), the suicide rate decreased after clozapine use. In the binary logistic regression model established to predict the group of patients with CGI ≤ 3 compared to the group of patients with CGI score > 3 , it was found that clozapine use increased the probability of a CGI score ≤ 3 by 2.94 times (p=0.043). The number of antipsychotics and the total chlorpromazine equivalent dose of antipsychotics were found to be statistically lower in clozapine users than in non-clozapine users (p<0.001). Scale scores of SF36 emotional role limitations and social functioning sub-dimensions were found to be statistically significantly higher in the clozapine user group than in the non-clozapine user group (p values were p=0.037 and p=0.017, respectively). There was no statistically significant difference in the distribution of the Suicidal Behavior Scale and Calgary Depression in Schizophrenia Scale, UKU Side Effect Rating Scale sub-dimensions, and Abnormal Involuntary Movements Scale scores (p>0.05).

Conclusion: It was thought that with the use of clozapine in treatment-resistant schizophrenia patients, clinical symptoms and functioning will be better; there will be a decrease in the frequency of hospitalization, suicide rate, antipsychotic dose and number.

Keywords: Antipsychotics, Clozapine, Functionality, Side Effects, Suicide, Treatment-Resistant Schizophrenia

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Şizofreni; sanrılar, varsanılar, dezorganize konuşma, dezorganize davranış ve bilişsel bozulma gibi semptomlarla karakterize karmaşık, kronik bir ruh sağlığı bozukluğudur (1). Genellikle geç ergenlik veya erken yetişkinlik döneminde başlar. Dünya genelinde 21 milyon insanda şizofreni olduğu tahmin edilmekte ve bu rakamın, nüfusun yaşlanması ve büyümesiyle birlikte artmaya devam edeceği düşünülmektedir (2). Yaygınlığı coğrafi bölgeye göre değişkenlik göstermekle birlikte yaklaşık %0.5-%1.0 arasındadır (3). Nispeten düşük prevalansa sahip bir hastalık olsa da bireylerin ekonomik olarak üretken olma ihtimalinin en yüksek olduğu 25-54 yaş grubunda engelliliğe sebep olmaktadır. Üretkenlikte meydana gelen kayıp ve cepten çıkan tedavi maliyetleri küresel hastalık yükünü arttırmaktadır. Düşüken ağır iyileşme ve yüksek komorbid hastalık oranlarıyla tüm yaş gruplarında ölüm oranı yüksektir (2).

Şizofreni tanısı alan hastaların yaklaşık %30'unda Tedaviye Dirençli Şizofreni (TDŞ) gelişir (4). Tedaviye dirençli şizofreni; en az 2 farklı antipsikotik ilaçla, en az 600 mg/gün klorpromazine eş değer dozda, en az 6 hafta süre ile ardışık denemelere yanıt vermeyen hastalar için tanımlanmaktadır (5). Tedavinin erken döneminde ortaya çıkabildiği gibi, başlangıçta antipsikotik tedaviye yanıt veren hastalarda da daha sonra gelişebilmektedir (6).

TDŞ hastaların kendisi, aileleri ve bakım verenler için önemli bir yük oluşturmaktadır (4). Dirençli olmayan grupla karşılaştırıldığında TDŞ hastalarında pozitif ve negatif belirtiler daha şiddetli, işlevsellik daha az ve sağlık bakım maliyetinde artış daha fazladır (7). TDŞ hastaları için hesaplanan yıllık maliyet, şizofreni hastaları için hesaplanan yıllık maliyetten 3 ila 11 kat daha yüksek olarak bulunmuştur. Yine aynı çalışmada TDŞ, alkol-madde kötüye kullanımı ile intihar düşüncesi riskinde artış ve daha düşük yaşam kalitesi ile de ilişkilendirilmiştir (8).

TDŞ hastalarını; şizofreni, bipolar bozukluk, anksiyete ve depresif hastalıklar dahil engelliliğe sebep olabilen psikiyatrik bozukluklarla karşılaştıran bir çalışmada, TDŞ hastalarının günlük yaşamda en kötü işlevsellikçe sahip oldukları, büyük çoğunluğunun işsiz, bağımlı ve duygusal ilişkiden yoksun olduğu bulunmuştur. Tedaviye yanıt veren hastalara göre daha yüksek dozda antipsikotik reçete edildiği,

daha fazla hastaneye yatış olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca TDŞ grubu tüm Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeğinin (PANSS) alt ölçeklerinde ve PANSS toplamında daha yüksek puan almış, sözel bellek görevinde daha kötü performans göstermiştir. Tedaviye yanıt alınamamasının, daha belirgin negatif belirtilerle ilişkili olduğu görülmüştür. TDŞ grubu yanıt verenlere göre tüm PANSS alt ölçeklerinde daha yüksek puan alsa da en büyük fark negatif alt ölçekte gözlenmiştir (7). TDŞ hastaları bilişsel işlevler açısından da tedavi direnci olmayan gruba göre daha kötü performans göstermektedir (9).

Kılavuzlara göre TDŞ için en etkili ilaç klozapindir (10). Diğer antipsikotiklere yanıt vermeyen hastaların klozapine yanıt şansı %60'tan fazladır (11).

Siskind ve arkadaşları 2016'da yaptıkları bir meta-analizde, TDŞ hastalarında klozapin ile birinci kuşak antipsikotikler (BKA) ve ikinci kuşak antipsikotikleri (İKA) karşılaştırmış, klozapini hem kısa hem de uzun vadede pozitif psikotik belirtileri azaltmada diğer antipsikotiklerden üstün bulmuşlardır. Negatif belirtiler açısından da kısa vadede üstün bulmuşlardır. Ayrıca eşdeğer doz yöntemiyle antipsikotik doz eşdeğerleri hesaplanmış ve klozapin alan kişilerin önemli ölçüde daha düşük dozda ilaç aldığı tespit edilmiştir (12).

Şizofreni hastalarında görülen depresif semptomlar (depresyon, umutsuzluk, değersizlik düşünceleri, patolojik suçluluk) yaşam kalitesi ve öznel iyilik hali dahil klinik sonuçları kötüleştirmektedir. Buna bağılı olarak da intihar, nüksetme ve hastaneye yatış riskini arttırmaktadır. Klozapin major depresyon tanısı olan veya olmayan şizofreni hastalarında depresif semptomların tedavisinde ketiapinden üstün bulunmuştur. Bu etki klozapinin anti-suisidal etkilerinden, pozitif ve negatif semptomları iyileştirmedeki üstünlüğünden bağımsızdır (13). Klozapin kullanımı ile birkaç çalışmada düşmanlık, saldırganlık ve bilişsel belirtilerde (sözel öğrenme ve sözel akıcılık, hafıza gibi) düzelmeler olduğu tespit edilmiştir (14). Klozapin ile uzun süreli tedavi intihar riskinde üç kat azalma ile ilişkilendirilmiştir (15).

Birinci ve ikinci kuşak tüm antipsikotiklerle karşılaştırdığımızda tardif diskinezi yan etki riski en az olan antipsikotik klozapindir. Ayrıca klozapin mevcut tardif diskineziyi tedavi edebilmektedir (16).

Klozapin kullanımı hipersalivasyon, sedasyon, konstipasyon gibi rahatsız edici yan etkilerin yanında agranülositoz, miyokardit, kardiyomiyopati, nöbet eşiğinde düşme ve metabolik sendrom gibi yaşamı tehdit edebilen yan etkilere sebep olabilmektedir (17). Ancak tüm bu yan etkilere rağmen Tiihonen ve arkadaşlarının 11 yıllık mortalite takibi yaptığı çalışmada klozapin kullanan kişilerin erken ölüm riskinin diğer antipsikotikleri kullananlardan ve düzenli ilaç kullanmayan hastalardan daha düşük olduğu bulunmuştur. Üstelik bu çalışmada klozapin diğer ilaçlara yanıt alınamayan ve intihar riski en fazla olan en ağır hastalarda kullanılmıştır (18).

Tedaviye dirençli şizofreni hastalarında klozapin kullanımıyla birlikte antipsikotik monoterapi oranları yükselmektedir. Ayrıca antiparkinson ilaçlar, anksiyolitikler ve hipnotiklerin reçetelenme oranı da azalmaktadır (19). Klozapinin tedavi etkisini diğer İKA ile karşılaştıran kohort çalışmalarının meta-analizinde, klozapin kullanan hastaların başlangıç hastalık şiddeti ve kronikliği daha fazla olmasına rağmen, klozapinin önemli ölçüde daha düşük hastaneye yatış riski ve tüm nedenlere bağlı ilaç bırakma riskine sahip olduğu bulunmuştur. Klozapin hastaneye yatış riskini %18 ve tüm nedenlere bağlı ilaç bırakma riskini %27 azaltmıştır (20).

Klozapin tüm olumlu yönlerine rağmen klinisyenler tarafından yeterli miktarda reçete edilmemektedir. Tahminlere göre klozapin başlanması uygun hastaların yalnızca %5-20'si klozapin tedavisi almaktadır (21). Bunun yerine antipsikotik polifarmasisi gibi TDŞ için tutarlı kanıtlara sahip olmayan alternatif tedaviler, klozapinden daha fazla kullanılmakta, kanıta dayalı tedaviler gecikmektedir (22). Sonuç olarak TDŞ hastalarında çoklu, başarısız tedaviler hastalık yükünü arttırmaktadır. Geç diskinezi, akatizi, psödoparkinson, antipsikotiklerin neden olduğu kilo alımı ve metabolik sendromun görülme ihtimali artmaktadır. Ayrıca TDŞ hastalarında görülen kötü beslenme ve azalmış kişisel hijyen, sağlığa daha az dikkat eşlik eden diğer tıbbi komorbiditelerde artışa sebep olabilmektedir (8).

TDŞ hastalarında remisyona ulaşmak ve devam ettirebilmek için en etkili strateji klozapine erken başlamak ve sürdürmektir. Ancak etkinliği bilinmesine rağmen hastaların yakın izlem gerekliliği, klozapinin yan etkileri ile ilgili endişeler, reçete yazma konusundaki deneyim eksikliği klozapin başlamayı geciktirebilmektedir. Sonuç olarak hastalar gereksiz risklere maruz kalabilmekte ve

olumlu uzun vadeli sonuçlara ulaşma şansları azalabilmektedir. TDŞ hastaları remisyona ulaşma şanslarını arttırmak için belirtilerin başlamasından itibaren en kısa zamanda tedavi edilmelidirler (6). Şizofreni tedavisini üstlenen klinisyenler, tedaviye direnç veya klozapinin diğer endikasyonlarının mevcut olup olmadığını düzenli olarak gözden geçirmelidir (22). Bizim çalışmamızda da TDŞ hastalarında klozapin kullananlar ve kullanmayanların sosyodemografik verileri incelenecek; klozapin kullanımının klinik belirtiler, intihar riski, yaşam kalitesi, işlevsellik, yan etkiler ve depresif belirtiler üzerindeki etkisi değerlendirilecektir.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. ŞİZOFRENİ

2.1.1. Şizofreni Tanımı

Şizofreni, önemli ölçüde yeti yitimine neden olan; davranış, düşünce ve bilişi etkileyen, heterojen semptom kombinasyonuna sahip, karmaşık, kronik bir psikotik bozukluktur (23, 24). Karakteristik belirtileri pozitif, negatif ve bilişsel belirtiler olarak kategorilere ayrılabilir. Pozitif belirtiler; sanrılar, varsanılar, dezorganize konuşma ve davranışlar, negatif belirtiler; sosyal geri çekilme, duygusal küntlük, zevk alamama, enerji azlığı olarak sayılabilir. Bilişsel belirtiler ise geniş bir bilişsel işlev bozuklukları kümesidir (24).

2.1.2. Tarihçe

Antik çağlardan beri bilinen melankoli, mani gibi bozukluklarla karşılaştırıldığında şizofreni kavramı daha yeni bir kökene sahiptir. 19. Yüzyılın ortalarında Avrupalı psikiyatrlar sebebi bilinmeyen, daha çok gençleri etkileyen ve genellikle kronik kötüleşmeye doğru ilerleyen bozuklukları tanımlamaya başladılar. Fransa’da 1860 yılında Morel bu tür vakaları Dementia Praecox olarak tanımlarken, İskoçya’da Clouston “Ergen Deliliği” olarak adlandırmıştır. 1871’de Hecker hebefreniyi ve 1874’te Kahlbaum katatoniye tanımlamıştır (25).

1896’da Emil Kraepelin, ortak bir hastalık paterni sergileyen çok sayıda klinik vakanın boylamsal gözlemlerine dayanarak, bu çeşitli klinik tabloları “Dementia Praecox” başlığı altında toplamıştır. Daha sonra Eugen Bleuler “Dementia Praecox” yerine “Şizofreni” teriminin kullanılmasını önermiş (25) ve bu adı Yunanca iki kelimeden oluşturmuştur: “Schizein” (bölünmüş) ve “Phren” (akıl). Onun anlayışına göre, bu hastalık zihinsel süreçlerin tutarsızlığını ifade etmektedir (26). Ayrıca şizofreninin tam anlamıyla bir hastalık olmadığını, hastalık grubu olduğunu savunmuştur. Bozukluğun belirtileri arasında temel ve yardımcı belirtiler olarak ayırım getirmiştir. Yardımcı belirtileri günümüzde pozitif belirtiler olarak sınıflandırdığımız sanrı ve halüsinasyonlar; temel belirtileri de otizm, ambivalans, çağrışımlarda gevşeklik, anormal duygulanım olarak tanımlamıştır (25). 1959’da Kurt Schneider, şizofreni için tanısal olduğu düşünülen temel özellikleri “birinci sıra” belirtiler olarak adlandırmıştır. Bu belirtiler; düşüncelerinin yüksek

sesle söylendiğini duymak, düşünce çalınması, düşünce sokulması, düşünce yayınlanması, dış güçler tarafından bedeninin etkilenmesi, kişinin eylemleri hakkında yorum yapan sesler, kendi aralarında tartışan, durum bildiren ve emir veren sesler, sanrısız algılama, duygu ve düşüncelerin dışardan kontrol edilmesi şeklindedir (27, 28). Ancak zamanla bu semptomların şizofreniye özgü olmadığı anlaşılmıştır (29). Yıllar geçtikçe, bu alanda çalışanlar şizofreniyi sınıflandırma girişimlerini sürdürmüşlerdir (28). 1950'lerde şizofreni Mental Bozuklukların Teşhis ve İstatistik El Kitabı birinci baskısında (DSM-I) zorlanmalar karşısında bir tepki olarak tanımlanırken, 1968'de DSM-II'de reaksiyon tanımı kaldırılmıştır (30) . Şizofreni terimi 1911 yılında kullanılmaya başlansa da, DSM-III uyarınca hastalık kategorisi altında ele alınması 70 yıl sürmüştür (31). DSM-IV'te (1994) ve DMS-IV-TR'de (2000) ise "Şizofreni ve diğer psikotik bozukluklar" başlığı altında sınıflandırılmıştır. Ayrıca Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) 1975'te geliştirdiği Ruhsal ve Davranışsal Bozukluklar Sınıflaması-9 (ICD-9) ve 1992 yılında geliştirdiği ICD-10 da "Şizofreni, şizotipal ve sanrılı bozukluklar" başlığı altında ele alınmıştır (32). Günümüzde DSM-5 ve ICD-10 tarafından yapılan tanımlamalar kullanılmaktadır.

2.1.3. Epidemiyoloji

Prevalansı küresel olarak değişmekle birlikte, şizofreninin yetişkinlerin yaklaşık %1'ini etkilediği tahmin edilmektedir (33). Tahmini şizofreni insidansı ise yıllık yaklaşık olarak her 100.000 erkekte 15 ve her 100.000 kadında 10'dur (34). Genellikle geç ergenlik veya erken yetişkinlik döneminde ortaya çıkarken, prefrontal korteksin hala gelişmekte olduğu 18 ile 25 yaş arasında zirve yapmaktadır (35). Erkekler ilk şizofreni ataklarını 20'li yaşların başında yaşama eğilimindeyken, kadınlar ilk ataklarını tipik olarak 20'li yaşların sonlarında veya 30'lu yaşların başında yaşamaktadırlar (36). Ayrıca kadınlarda menopoz döneminde ikinci bir pik görülmektedir. Bu duruma sebep östrojenlerin antidopaminerjik etkisinin kaybı olabileceği düşünülmektedir. Çalışma türüne ve çalışılan bölgeye göre oranlarda değişiklik olsa da, şizofreni erkeklerde kadınlardan daha sık olarak görülmektedir (34).

2.1.4. Etiyoloji

Şizofreni, değişik fenotipik görünümleri olan ve etyolojisi tam olarak anlaşılamayan, karmaşık etiyolojiye sahip, genetik yatkınlıkla etkileşime giren çevresel faktörlerin oluşturduğu bir bozukluktur (25).

Genetik:

Şizofreninin kalıtsal bir bileşeni olduğu uzun zamandır bilinmektedir (23). Şizofreni hastalarının birinci derece akrabalarında şizofreni gelişme olasılığı %9 ila 13, ikinci derece akrabalarında ise %4 ila 6'dır. Tek yumurta ikizlerinde, diğer ikizde şizofreni gelişme riski yaklaşık %48 iken dizigotik ikizlerde bu risk %14'tür. Her iki ebeveynin de şizofreni görüldüğü durumlarda, çocuklarında şizofreni görülme riski yaklaşık %40'tır (37). Ancak, hem genom öncesi hem de genom sonrası çağda yapılan çalışmalar, bu karmaşık hastalığın genetik temelini tam olarak açıklamayı başaramamıştır (23).

Gebelik ve doğum komplikasyonları:

Gebelik sırasında ve perinatal dönemde etkili olan faktörlerin hastalığın gelişimi üzerinde etkili olabileceği varsayılmaktadır. Gebelik ve perinatal dönemde şizofreniye yatkınlığa sebep olan en önemli faktörler fetal yetersiz beslenme, erken doğum, asfiksi ve enfeksiyonlardır (26).

Annenin yetersiz beslenmesinin yavrularda şizofreni riskini neden artırabileceğine dair çeşitli teoriler öne sürülmüştür. En yaygın hipotezlerden biri, bir mikro besin eksikliği olduğudur. Özellikle D vitamini, folat veya demir eksikliği bu konuda suçlanmaktadır (38).

Yapılan birçok çalışmada, gebelik sırasında geçirilen enfeksiyonlarla ilgili olarak özellikle ilk trimesterde influenza enfeksiyonunun rolü gösterilmiştir. İkinci en fazla kanıta sahip mikrop ise, bir protozoon olan Toxoplasma gondii'dir. Herpes simpleks virüsü tip 2'nin (HSV-2) önemine ilişkin veriler hala tartışmalıdır (26).

Gestasyonel diyabet, preeklampsi, acil sezeryan, kış doğumları diğer risk faktörleri arasında sayılabilmektedir (33).

Çevresel risk faktörleri:

Çocukluk çağında görülen kötü muamele (fiziksel, cinsel veya duygusal istismar ve çeşitli ihmal biçimleri), ebeveyn kaybı veya boşanma, ebeveyn madde kullanımı ve yoksulluk dahil olmak üzere çocukluk çağı travması, ilerleyen yaşlarda

şizofreni gelişimi için risk faktörü olarak görülmektedir (39). Çocukluk çağı travmaları, hipotalamik-hipofiz-adrenal eksenin aktivasyonu ve dopaminerjik sistemin hassaslaşmasıyla sonuçlanan ciddi bir stres olayı oluşturarak şizofreninin gelecekteki oluşum riskini ve seyrini etkileyebilmektedir (40).

Bir diğer risk etkeni de esrar kullanımudur. Yapılan boylamsal araştırmalarda esrar kullanımı ile psikoz riskinde %40 artış olduğu gösterilmiştir. Ayrıca uyuşturucu kullanımı ile şizofreni gelişme riski arasında da bir doz-etki ilişkisi olduğu öne sürülmektedir (38).

Yapılan çalışmalarda sigara içmenin şizofreni için artan risk ve daha erken psikotik bozukluk yaşı ile ilişkili olduğu öne sürülmüş ve bu ilişkinin içilen sigara miktarına da bağlı olduğu bildirilmiştir (41).

Erkek germ hücrelerinde sporadik de novo mutasyonlarda, yaşla bir artış olabileceği düşünüldüğünden, 34 yaşından büyük baba yaşı şizofreni ile ilişkilendirilmiştir (42).

Meta-analiz çalışmaları, göçmen grupların şizofreni ve diğer psikotik bozukluklar açısından yüksek risk altında olduğunu ve ilginç bir şekilde, riskin ikinci ve üçüncü kuşaklara kadar devam ettiğini göstermektedir. Göç sürecinin tüm aşamalarında sosyal zorluklara maruz kalma, düşük etnik yoğunluk, sosyal izolasyon, ayrımcılık, özel barınma ve ekonomik fırsatlara erişimin olmamasının katkıda bulunduğu ileri sürülmüştür (42).

Kentsel bir ortamda büyümek veya yaşamak da sıklıkla artan şizofreni riski ile ilişkilendirilmiştir (42). Şehirde ikamet etme şizofreni gelişme riskini %2 ila 4 oranında artırmaktadır (33).

Nörogelişimsel varsayım:

Şizofreninin nörogelişimsel hipotezine göre, hastalığın başlangıcından önce karşılaşılan bazı etiyolojik ve patojenik faktörler (genetik ve çevresel faktörler) normal beyin gelişimini bozmakta ve bazı hücrelerde, devrelerde ve bunların bağlantılarında ince değişikliklere yol açmaktadır (43). Bilişsel işlevlerde bozulmaya yol açan beyin gelişimindeki bozukluğun, ilk psikotik epizodun ortaya çıkmasından yıllar önce ortaya çıktığını gösteren bazı kanıtlar mevcuttur (44). Şizofreni hastalarında çocuklukta var olan beyin gelişimindeki bozukluklar, ergenlik

döneminde prefrontal ve temporal kortekste aşırı sinaptik budamaya yol açmaktadır (45).

Enflamasyon ve oksidatif stresin rolü:

Enflamasyon ve oksidatif stres, şizofreninin patofizyolojisi üzerine yapılan çalışmalarda diğer bir odak noktası olmuştur (46). Yaşam boyu ciddi enfeksiyonlar ve bağışıklık bozukluklarının şizofreni gelişimi için ek bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir (47). Psikotik bozukluklar için inflamatuvar modele örnek olarak anti-NMDA ensefaliti verilebilmektedir. Bu sendromda katatonik belirtiler gibi şizofreni benzeri semptomlar NMDA reseptörü otoantikorlarındaki artışa bağlanmaktadır, bu hastalar immünoterapiden fayda görmektedirler (46). Şizofrenideki enflamasyonun rolünü test etmek amacıyla şizofreni hastalarına antibiyotikler ve anti-inflamatuvar ajanlar verilmiş, ancak sınırlı bir başarı elde edilmiştir (48).

Oksidatif stresin şizofrenideki rolüne ilişkin öneriler de 1930’larda gündeme gelmiş, ancak çok önemsenmemiştir. Daha sonra yapılan araştırmalarda oksidatif stresin antioksidan tedavilere maruz kalabilen internöronları etkilediği gösterilmiştir. Şizofrenide, lipitten zengin beyaz cevherin, miyelinle ilişkili olan eksikliklere sebep olan oksidatif strese duyarlı olduğu düşünülmektedir (47).

Nörotransmitterler:

Şizofreni gelişiminin serotonerjik, dopaminerjik ve alfa-adrenerjik hiperaktivite ya da glutamin ve gama aminobütirik asit (GABA) hipoaktivitesi gibi çoklu nörotransmitterlerdeki anormalliklerden kaynaklandığı düşünülmektedir (33).

Şizofreni semptomlarının çoğunun dopamin reseptörlerindeki (özellikle de D2) anormal aktiviteye bağlı olduğu düşünülmektedir. Bununla ilgili olarak dört dopaminerjik yol suçlanmıştır. Ventral tegmental alandan limbik bölgeye uzanan mezolimbik yolağın, dopamin fazlalığında şizofreninin pozitif semptomlarında; ventral tegmental alandan kortekse uzanan mezokortikal yolağın düşük dopamin düzeylerinde ise negatif belirtiler ve bilişsel eksiklikte rol oynadığı düşünülmektedir. Substantia nigra'dan başlayıp kaudat çekirdekte biten nigrostriatal yolağın düşük dopamin düzeylerinde ekstrapiramidal sistemi (EPS) etkileyerek motor semptomlara yol açtığı düşünülmektedir. Dördüncü yolak olan tuberoinfundibuler yol ise hipotalamustan hipofiz bezine uzanmaktadır. Burada dopamin azalması ya da

blokajı, prolaktin düzeylerinin yükselmesine ve buna bağlı olarak da galaktore, amenore ve libido azalmasına sebep olmaktadır (49).

Beyindeki serotoninin etkileri arttıran liserjik asit dietilamidin (LSD) psikotik belirtiler ortaya çıkarması şizofrenide serotoninin rolüne dikkat çekmiştir (49). Yapılan genetik çalışmalarda da 5-HT2A geninin polimorfizminin şizofrenide nörofizyolojik bozukluklarla ilişkisi ve hastalıkta bu genin anormal metilasyonu bulunmuştur (26). LSD'nin psikotik etkilerinin ve dopamin-serotonin reseptör ligandları olan risperidon ve klozapin'in antipsikotik etkilerinin dikkate alınması, şizofrenide bir ilaç hedefi olarak bu nörotransmitterler arasındaki bağlantılar üzerine araştırmaları teşvik etmiştir (50). Azalmış dopamin reseptörü antagonizmasının eşlik ettiği önemli 5-HT2A reseptörü antagonizması, klozapini ve diğer İKA'lardan karakterize eden ve onları BKA'lardan ayıran temel farmakolojik özelliklerdir. 5-HT2A/2C, 5-HT1A, 5-HT6 ve 5-HT7 reseptörleri dahil olmak üzere birkaç serotonin reseptörü, "İKA" farkından kısmen sorumlu olmaktadır (47). Zamanla hem serotonin hem dopamin reseptörlerini bloke ederek etki gösteren İKA ilaçların, yalnızca dopamin reseptörlerini bloke eden BKA ilaçlardan üstünlüğü fark edilmiştir (49). Örneğin serotonin antagonistlerinin, antipsikotiklerin EPS yan etkilerini iyileştirdiği görülmüştür (47).

Santral sinir sistemindeki ana inhibitör nörotransmitter olan GABA ve onun internöronları santral sinir sisteminin baskılanmasında anahtar rol oynamaktadır. GABA sinyal bozuklukları, şizofreninin patofizyolojisinde rol oynayan faktörlerden biri olan serebral kortekste eksitasyon ve inhibisyon arasında dengesizliğe neden olmaktadır (47).

Şizofreni semptomları için bir diğer teori de, santral sinir sisteminde ana uyarıcı nörotransmitter olan glutamat ile ilgilidir. Glutamat reseptörü olan NMDA'yı bloke eden fensiklidinin şizofreni benzeri belirtilere yol açması, glutamat sisteminin şizofrenideki rolüne dikkat çekmektedir (51).

Histamin reseptörlerinin, muskarinik ve α -adrenerjik reseptörlerin de şizofreni ile bağlantılı olduğu düşünülmektedir. Şizofrenide bilişsel kusurların tedavisinde H3 reseptörü antagonistleri faydalı olabilmektedir (52). Yine özellikle akut şizofrenide pozitif semptomların baskılanmasında $\alpha 1$ adrenerjik reseptör blokajı

katkıda bulunurken, α 2-adrenerjik reseptör blokajının da negatif ve bilişsel semptomlarda yararlı olduğu düşünülmektedir (53).

2.1.5.Tanısal Özellikler ve Sınıflandırma

Şizofreni tanısı koymak için en sık 2013 yılında Amerikan Psikiyatri Birliği tarafından yayımlanan Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Sınıflandırması-5 (DSM-5) tanı kriterleri ve 1992 yılında Dünya Sağlık Örgütü'nün Ruhsal ve Davranışsal Bozukluklar Sınıflandırması-10 (ICD-10) kullanılmaktadır.

DSM-5'e göre şizofreni tanı kriterleri:

A. Karakteristik Özellikler: Bir aylık bir dönemin önemli bir bölümünde (başarıyla tedavi edilmiş ise daha kısa bir süre), aşağıdaki belirtilerden ikisi bulunur. Bunlardan en az biri (1), (2) veya (3)'ten biri olmalıdır:

1. Hezeyanlar(sanrılar)
2. Halüsinasyonlar(varsanılar)
3. Dezorganize konuşma (dağınık konuşma)
4. İleri derecede dezorganize (dağınık) ya da katatonik davranış
5. Negatif belirtiler (duygusal katılımda azalma, istem kaybı gibi)

B. Toplumsal/mesleki işlev bozukluğu: Bozukluğun başlangıcından beri geçen zamanın önemli bir kısmında mesleki, kişiler arası ilişkiler ve öz bakım gibi önemli işlevsellik alanlarından en az birinde hastalık öncesi döneme göre işlevsellik belirgin olarak bozulmuştur. Başlangıcı çocukluk ya da ergenlik dönemine uzanıyorsa, kişiler arası ilişkilerde, eğitimle ilgili ya da mesleki başarıda beklenen düzeye erişilememiştir.

C. Süre: Bu bozukluğun süregiden bulguları en az altı ay sürmeli ve bu altı aylık sürede A tanı kriterlerini karşılayan en az bir ay süre (başarıyla tedavi edilmişse daha kısa bir süre) olmalıdır. Kalan sürede eşik altı belirtiler ya da negatif belirtiler devam edebilir. Prodromal dönem süreye eklenebilir.

D. Şizoaffektif Bozukluğun ve Duygudurum Bozukluğunun Dışlanması: Şizoaffektif bozukluk ya da psikotik özellikler gösteren depresyon ve bipolar bozukluk tanıları dışlanmıştır. Çünkü A tanı ölçütünde yer alan aktif evre belirtileri ile birlikte eş zamanlı majör depresif, manik ya da mikst epizotlar ortaya çıkmamıştır ya da çıkmışsa bile bunlar bozukluğun toplam süresinin az bir kısmında yer almaktadır.

E. Madde kullanımının/genel tıbbi durumun dışlanması: Bu bozukluk bir maddenin (örn. kötüye kullanılabilen ve tedavi için kullanılan bir ilaç) doğrudan fizyolojik etkilerine ya da başka bir sağlık durumuna bağlı olarak ortaya çıkmamıştır.

F. Bir Yaygın Gelişimsel Bozuklukla olan ilişkisi: Otistik Bozukluk ya da diğer bir yaygın gelişimsel bozukluğu olanlarda mevcut tanıya ek olarak, en az bir ay süreyle (başarıyla tedavi edilmişse daha kısa bir süre) belirgin hezeyan ya da halüsinasyonlar da varsa şizofreni ek tanısı konabilmektedir (36).

2.1.6.Klinik Özellikler

Psikotik belirtilerin ortaya çıkmasından önceki dönem premorbid dönem olarak isimlendirilmektedir. Premorbid dönemde çocukluk çağında motor becerilerde gecikme, bilişsel işlevlerde gerilik ve beklenen ortalama IQ değerinde 8 puan düşüklük görülmektedir. Ergenlik döneminde bilgi işleme hızı, dikkat, sözel bellek gibi bilişsel işlevlerde gerilik daha da belirginleşmektedir (34). Okul çağında ve ergenlik döneminde sosyal uyum ve akran ilişkilerinde sorun yaşamaktadırlar. İçerik kapalı yapıda, duygusal sorunlara daha duyarlıdırlar (54). Ancak bilişsel ve işlevsel eksikliklerin dağılımı, genel popülasyondaki ile önemli ölçüde örtüştüğü için, şizofreni gelişen çoğu kişi hastalık öncesi dönemde akranlarından kesin bir şekilde ayırt edilememektedir (34).

Şizofreni hastaları sanrılar, varsanılar ve dezorganizasyon gibi bazı patognomik semptomlar ortaya çıkmadan önce prodromal faz dediğimiz evrede bazı belirti ve semptomlar gösterebilmektedirler. Prodrom dönemini, bireyin davranış ve algısında bazı değişikliklerin olduğu prepsikotik rahatsızlık dönemi olarak tanımlayabiliriz. Bu fazda belirti ve semptomlar subsendromaldır. Yani tüm kriterlerin karşılandığı hastalık döneminden farklı olarak belirtiler daha düşük yoğunluk, süre veya sıklıktadır (55). Bu evrede iç gözü vardır ve kişi deneyimlerinin gerçek olmadığını, zihnin oyun oynadığını anlamaktadır (34). Depresyon ve anksiyete bozukluğu komorbiditesi yaygındır (56). Prodromal belirti kümesi tipik olarak ergenlik ve genç erişkinlik döneminde belirgin hale gelmektedir (57).

İlk şizofreni epizodu da genellikle geç ergenlik veya erken yetişkinlik döneminde ortaya çıkmaktadır (33). Bireyler genellikle bu aşamada içgöründen yoksun oldukları için, başvurular genellikle hasta yakınlarının sosyal içe çekilmeyi,

karakteristik olmayan kişilik ve davranış değişikliklerini, kendine zarar verme girişimlerini ve sanrılı semptomları fark etmesiyle olmaktadır (33).

Şizofreni semptomları genellikle 3 gruba ayrılmaktadır: Pozitif, negatif ve bilişsel semptomlar. Pozitif belirtiler sanrılar, varsanılar ve değişen şiddette anormal motor davranışları içeren ve sağlıklı bireylerden ayırt etmeyi sağlayan, normal işlevin aşırılığını veya bozulmasını yansıtan belirtilerdir (58, 59).

Negatif belirtiler genellikle kolaylıkla tanınmaz, yüksek morbidite oranı ile ilişkilidir (58). İlgi, motivasyon ile sözel veya duygusal ifadedeki normal davranış ve işlevlerin azalması ya da yokluğu olarak tanımlanabilir. Negatif belirti alanını asosyallik, anhedoni (zevk almada azalma), avolasyon (motivasyondaki azalmaya bağlı olarak amaca yönelik aktivitede azalma), aloji (kelime miktarında azalma), körelmiş duygulanım olarak sayabiliriz. Negatif belirtiler şizofreni hastalarında yaygın olarak görülür ve hastaların %60'ında tedavi gerektirecek düzeydedir. Şizofreninin en yaygın belirtisi olarak bildirilmesine rağmen hastalık seyri sırasında herhangi bir zamanda ortaya çıkabilmektedir. Prodromal fazda ilk psikotik ataktan önce ortaya çıkabilir, zamanla devam edebilir, şiddeti artabilir. Hastalarda uzun vadeli sakatlığın ve kötü fonksiyonel sonuçların büyük bir bölümünü oluşturmaktadır. Negatif belirtileri şizofreninin altta yatan patofizyolojisine bağlı olarak birincil negatif belirtiler olarak ya da eşlik eden psikiyatrik veya tıbbi hastalıklara, uygulanan tedavilerin yan etkilerine, çevresel faktörlere bağlı ikincil negatif belirtiler olarak da sınıflandırabilmekteyiz. Hastaların negatif belirtiler konusunda yeteri içgörüsü olmayabileceğinden, başvuruların sebebi negatif belirtiler dışında bir sebebe bağlı olabilmektedir. Bu nedenle klinisyenler negatif belirtilerin varlığı konusunda dikkatli olmalıdırlar (59).

Bilişsel belirtiler ise akıl yürütme ve hatırlama gibi bilinçli entelektüel aktivitenin engellenmesine bağlı ortaya çıkmaktadır. Bilişsel semptomlar bireyin konuşma ve yanıt vermesini etkileyerek iletişim becerilerinde bozulmaya yol açmakta; dikkatte, hafızada bozulma görülmektedir (58). Bilişsel alanlardaki eksiklikler, klinik semptomların başlangıcından önce gelir ve hastalığı seyri boyunca devam eder. Hastalık süresinden bağımsızdır, günlük yaşam aktivitelerinde bozulmalarla ilişkilidir (60).

2.1.7. Gidiş ve Sonlanım

İlk psikoz atağından sonra hastalığın seyri değişkendir, tam iyileşmeden kronik bakım ihtiyacına kadar gidebilmektedir (24, 34). Psikotik semptomlar azalabilmekte, değişen şiddet seviyelerinde sürebilmekte, epizodik şekilde tekrarlayabilmekte ya da artabilmektedir. Negatif semptomlar, affektif semptomlar ve bilişsel belirtiler tespit edilemeyecek düzeyden şiddetli seviyeye kadar değişebilmektedir. Sosyal ve mesleki işlevsellik ise hastalık öncesi düzeyde devam edebileceği gibi ciddi bozulmalarla sürebilmektedir. Hastaların antipsikotik kullanımları da hastalığın doğal seyrini değiştirmektedir, psikotik semptomların azalma ihtimalini arttırıp, nüksetme riskini azaltmakta, ulaşılan son durumu da iyileştirebilmektedir (34).

Yaşam beklentisi, şizofrenide genel popölasyona göre 20 yıl daha kısa, ölüm riski 2-3 kat daha fazladır (24, 61). Sigara içme, yetersiz fiziksel aktivite, obezite, hipertansiyon, kan lipit profilinde bozulma, artmış serum glukoz düzeyleri şizofrenide genel popölasyona göre daha yaygındır ve aynı yaştaki bireylere göre şizofreni hastalarının ölüm riskini arttıran tıbbi durumlar için tedaviye başvuru oranı daha düşüktür (62). İlaça bağılı yan etkilerin yanı sıra, sosyoekonomik ve yaşam tarzındaki değişimler, olumsuz fiziksel sağık sonuçları şizofreni hastalarında artan ölüm oranlarına katkıda bulunmaktadır. Artan ölüm riski her iki cinsi de eşit derecede etkilemektedir (61). İntihar ve şizofrenide artış gösteren madde kötüye kullanımı da artan ölüm oranlarına katkıda bulunmaktadır (61, 62).

2.1.8.Tedavi

Şizofreni tanımlandıktan sonraki diğer bir zorluk etkili bir tedavi bulunmasıydı. 20. yüzyılın ilk yarısında ateş tedavisi (kükürt ve yağ enjekte ederek ya da apselere neden olarak hastalarda ateşe sebep olmak), gaz tedavisi, uyku tedavisi, insülin tedavisi ve lobotomi gibi çoğu başarısız ve acı veren tedavi denemeleri olmuştur. 1869'da kloral hidrat ve 1903'te barbitüratlar, psikotik hastaların anksiyete ve uyku bozukluklarında bir miktar rahatlama sağlamış, ancak psikotik semptomlar için faydası olmamıştır (28).

İlk antipsikotik ilaç olan klorpromazin, 1950 de anestetik madde keşfetmek isteyen bir cerrah tarafından tesadüfen keşfedilmiştir. Klorpromazinin keşfinden sonraki on yıl içinde pek çok yeni antipsikotik ilaç bulunmuştur. Ancak bu ilaçların

titreme, huzursuzluk, kas tonusu kaybı, duruş bozukluğu (EPS yan etkiler) gibi pek çok yan etkiye yol açtığı fark edilmiş ve bu ilaçlar nöroleptikler adını almıştır. 1960'lerden itibaren klozapinin keşfi ile daha az yan etkiye sahip, sadece pozitif semptomlara değil negatif semptomlara da etkili olan İKA olarak isimlendirilen bir grup ilaç ortaya çıkmıştır (28).

Birinci kuşak antipsikotikler genellikle merkezi sinir sisteminde herhangi bir dopamin yolu için seçicilik göstermeyen ortak bir D2 blokaj mekanizmasına sahip ilaçlardır (47, 49). Genel bir tanımlamayla yüksek dozlarda D2 blokajına bağlı olarak EPS'ye sebep olabilen, bu semptomlara bağlı olarak da antikolinergik ilaçlara daha fazla ihtiyaç duyulan, kronik kullanımla tardif diskineziye ve hiperprolaktinemiye sebep olabilen ilaçlardır (49).

İkinci Kuşak Antipsikotikler hem azalan yan etkileri hem de BKA'lerden farklı farmakolojik profile sahip olan ilaçları tarif etmek için kullanılmaktadır (47). BKA'lerden genellikle daha az EPS yan etki, daha az antikolinergik ihtiyacı ve daha az hiperprolaktinemiye sebep olurlar (49). Bunun iki istisnası vardır risperidon ve aktif metaboliti paliperidon. Diğer İKA'lere göre prolaktin seviyesini daha çok artırırlar (63).

İKA'lar de kendi içinde farklı sınıflandırılabilir. Bunlardan biri D2 reseptöründen daha güçlü 5HT_{2A} antagonizması yapan grup. Bu grupta sayabileceğimiz ilaçlar klozapin, asenapin, iloperidon, lurasidon, paliperidon, ketiapin, risperidon, ziprasidon'dur (64). Diğerlerinden farklı etki mekanizmasına sahip aripiprazol ise D2 reseptörlerinde kısmi agonizma yoluyla etki gösterir. Ek olarak 5HT_{1A} reseptörlerinde kısmi agonist ve 5HT_{2A} reseptörlerinde antagonist etkisiyle dopamin serotonin sisteminde stabilizatördür (65). Bir diğer grup D₂/D₃ reseptör antagonizmi ve serotonergik etkileri de olan 5-HT₇ antagonisti amisülpirid ve 5-HT_{2B} antagonisti ve 5-HT_{1A} kısmi agonisti olan kariprazindir (64).

Şizofreni tedavisinde mevcut tedavilerle önemli yol kat edilse de halen önemli sınırlamaları vardır. Hastaların tamamına etkili değildirler, pozitif semptomları iyileştirse de negatif semptomlar ve bilişsel semptomlarda hala yeterli seviyede değildirler. Ciddi nörolojik, metabolik yan etkilere, cinsel işlev bozukluğuna yol açabilmektedirler (47).

Şizofreni tedavisi için hedef; pozitif belirtiler, negatif belirtiler, bilişsel işlev bozukluğu ve intihar eğilimini tedavi etmek; sosyal, akademik ve mesleki işlevselliği düzeltip, yaşam kalitesini arttırmaktır (24).

2.2. TEDAVİYE DİRENÇLİ ŞİZOFRENİ

Tedaviye Dirençli Şizofreni, en az iki farklı antipsikotik ilacın uygun dozda, uygun sürede ve yeterli uyumla ardışık denemelerine rağmen yeterli tedavi yanıtı alınamayan hastalar için tanımlanır (6). TDŞ tanısı hastaların yaklaşık %30'una karşılık gelmektedir (4). Tedaviye Dirençli Şizofreni, erken dönemde ortaya çıkabileceği gibi, antipsikotik tedaviye cevap veren hastalarda daha sonra da gelişebilmektedir (6). Tedaviye direnci hangi hastalarda gelişeceği kesin olarak bilinmemektedir. Ancak bazı risk faktörleri vardır. Başlangıçta veya antipsikotik tedavisi sırasında bilişsel bozukluk, tedavinin ilk yıllarında madde kullanımı, ilk antipsikotik tedavisi sırasında EPS yan etkileri, fiziksel hastalık eş tanısının varlığı, kötü premorbid uyum, ailede psikoz öyküsü olması, erkek cinsiyet, hastalığın erken evresinde hastaneye yatış öyküsünün olması, intihar riski, tedavi edilmemiş psikozun süresi bunlar arasında sayılabilir (9, 66). Klinisyen kaynaklı direnç sebepleri olarak ise çoklu ilaç kullanımı ve ilaç denemelerinin yetersizliği söylenebilir (9).

Tedaviye Dirençli Şizofreni için çok sayıda tanımlama ve kriter kullanılmıştır.

Kane ve arkadaşları 1988'de TDŞ'nin ilk kapsamlı tanımlanması için ufuk açıcı bir çalışma yürütmüştür. Hem geçmişe dönük önceki tedavi direncini, hem kesitsel olarak mevcut psikopatolojinin ağırlığını, hem de ileriye dönük değerlendirmeler yoluyla TDŞ'yi açıkça tanımlamasıyla bir dönüm noktası olmuştur (67). Kane'in kriterleri (67):

Geçmişe dönük olarak önceki tedavi direnci; 5 yıl içinde, 6 hafta süre ile her biri 1000 mg klorpromazine eşdeğer dozda 3 farklı antipsikotik tedaviye yanıt alınamaması ve 5 yıl boyunca işlevselliğin kötü olması,

Mevcut psikopatolojinin ağırlığı; Kısa Psikiyatrik Değerlendirme Ölçeği (BPRS) puanının ≥ 45 olması, yine bu ölçekte 4 tane pozitif belirtiden (şüphecilik, halüsinasyon, olağan dışı düşünce içeriği, düşünce çözülmesi) en az ikisinin 4 puan

ve üzerinde olması, CGI (klinik global izlenim ölçeği) puanının da 4 puan ve üzerinde olması,

İleriye dönük tedavi direnci; 60 mg/gün haloperidol tedavisine yanıt alınamaması (yanıt BPRS puanında azalma ≥ 20 , CGI ≤ 3 olması, BPRS puanının ≤ 35 düşmesi olarak tanımlanır)

Tedavi direnci ve bu hastaların tedavisi konusunda çok sayıda çalışma yapılmış, çalışmalardan elde edilen bulgular dünya çapında tedavi kılavuzlarında önemli yer tutmuştur. Ancak yapılan çalışmalarda tedavi direnci için farklı tanımlar kullanılmıştır. Çalışmalarda kullanılan kriterlerdeki farklılık kılavuzlarda çok çeşitli tanımlamalara yol açmış, bu da tutarsız klinik yönetime ve tedavide gecikmelere sebep olmuştur. Tüm bunların üzerine TDS'nin tanımlarıyla ilgili olarak, Psikozda Tedavi Yanıtı ve Direnci (TRRIP: Treatment Response and Resistance in Psychosis (TRRIP) Working Group) adlı uluslararası bir şizofreni çalışma grubu, TDS'nin tüm tarihsel tanımları ve klinik araştırma tanımlarının kapsamlı bir incelemesini yapmıştır (5).

TRRIP tarafından oluşturulan kılavuzda tedaviye yanıt kriterleri de belirlenmiştir. Tedaviye yeterli yanıt için; semptom şiddeti hafiften daha fazla olmamalı ve yanıt en az 12 hafta boyunca devam etmeli, mümkün olduğunda tedavi cevabı 6 haftalık prospektif izlemle takip edilmeli ve semptom puanlarında en az %20'lik bir iyileşmenin devam ettiği gösterilmelidir. Ayrıca ilk atak hastalarda olduğu gibi mutlak eşik değerlerin tam karşılanamadığı bazı durumlarda en az 6 ay boyunca ya hiç semptom olmaması ya da hafiften fazla olmayan şiddette pozitif ve negatif semptomlar gibi daha katı kriterler önerilmektedir. Semptomların şiddetine ilave olarak, fonksiyonel bozulma her durum için hafiften fazla olmamalıdır. Örneğin; Sosyal ve Mesleki İşlevsellik Ölçeği/ Social and Occupational Functioning Scale (SOFAS) puanı 60'dan fazla olmalıdır (5).

Tablo 2.1. Uluslararası kılavuzlardaki TDŞ kriterleri

Önceki tedavi ile ilgili gereklilikler						
Kılavuz	Başarısız antipsikotik deneme sayısı (en az)	Antipsikotik türü	Uygulanan tedavi süresi	Dozaj	Hastalık düzeyi	Diğer
APA	2	İlaçlardan ≥ 1 ikinci kuşak antipsikotik olmalı	≥ 6 hafta	Terapötik aralıkta	Klinik yetersiz yanıt ve başka tedavilere yanıt vermeyen tekrarlayan intihar düşünce ve davranışı olan hastalar	
BAP	2	Denenen antipsikotiklerden biri, diğerleriyle karşılaştırıldığında bilinen olumlu bir etkinlik profili olan bir antipsikotik olmalı	Yeterli	Yeterli	Yetersiz klinik yanıt veya nörolojik yan etkilere intolerans	Yetersiz yanıtın sebebi ilaç uyumsuzluğu ve madde kullanımı olmamalı
RANZCP	2	Denenen ilaçlardan ikisi de ikinci kuşak olmalı	6-8 hafta	Belirlenen spesifik dozlar	Yetersiz yanıt	Kötü ilaç uyumu ve devam eden intihar riskinde klorzapin başlanması önerilir
MAUDSLY	2	BJA veya İKA'ların kullanımını düşünün	Psikozun ilk epizodunda kullanılacak ilk antipsikotik 2-3 hafta, klorzapin öncesi antipsikotik için 6 hafta	minimum etkili doz (daha sonra yanıtı göre titre edilir)	Belirtilmemiş	
IPAP	2	İkinci kuşak, mevcut değilse de klorpromazin, haloperidol veya diğer birinci kuşakların denemesi	4-6 hafta	Yeterli	Doz ayarlandıktan sonra psikoz veya orta-şiddetli tardif diskinezi veya distoni	

NICE	2	İlaçlardan biri İKA olmalı (klozapin dışı)	Belirtilmemiş	Yeterli	Tedaviye yetersiz yanıt alınmalı	İki ilaç ardışık olarak denenmeli
MOHS	2	Farketmez	Yeterli	Yeterli	Tedaviye yetersiz yanıt alınmalı	İki ilaç ardışık olarak denenmeli
WFSBP	2	Biri ikinci kuşak antipsikotik olmalı	6-8 hafta	Önerilen doz	Yetersiz iyileşme veya hiç iyileşme olmaması	Gerekirse serum ilaç seviyesi bakılarak ilaç uyumundan emin olunmalı

APA=American Psychiatric Association; BAP=British Association for Psychopharmacology; IPAP=International Psychopharmacology Algorithm Project (www.ipap.org); MOHS=Ministry of Health Singapore; NICE=National Institute for Health and Care Excellence; RANZCP=Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists; WFSBP=World Federation of Societies of Biological Psychiatry

TRRIP (Treatment-resistant schizophrenia: Treatment response and resistance in psychosis working group consensus) klavuzundan uyarlanmıştır (5).

Tablo 2.2. TDŞ tanımı ve değerlendirmesinde TRRIP kriterleri

	Asgari Kriterler	Optimum Kriterler
Mevcut semptomların değerlendirilmesi	Standart ölçek kullanılarak yapılan görüşme (örneğin, PANSS, BPRS, SANS, SAPS)	Standart ölçek ile tedavinin prospektif değerlendirilmesi
Hastalık şiddeti	En azından orta şiddette	Prospektif denemede ya da en az 6 haftalık gözlemde semptomlarda <%20 azalma ve en az orta şiddette semptom
Süre	≥ 12 hafta	≥ 12 hafta, tedaviye direncin süresi belirtilmeli
İşlevsellik	Doğrulanmış bir ölçek (örn., SOFAS) kullanılarak tespit edilen işlevsellikte en az orta dereceli bozulma	Doğrulanmış bir ölçek (ör, SOFAS) kullanılarak tespit edilen işlevsellikte en az orta dereceli bozulma
Yeterli tedavi;		
Geçmiş yanıtın değerlendirilmesi	Hasta ya da bakımverenden, personel ve vaka notlarından, dağıtım evraklarından, hap sayımlarından edinilen bilgiler	Hasta ya da bakımverenden, personel ve vaka notlarından, dağıtım evraklarından, hap sayımlarından edinilen bilgiler
Süre	Terapötik bir dozda minimum 6 hafta, her tedavi bölümü için	Terapötik bir dozda minimum 6 hafta, her tedavi bölümü için

	minimum ve ortalama (SD) süreyi kaydedilmeli	minimum ve ortalama (SD) süreyi kaydedilmeli
Doz	En az 600 mg/gün klorpromazine eşdeğer doz. Her ilaç için minimum ve ortalama (SD) dozu kaydedilmeli	En az 600 mg/gün klorpromazine eşdeğer doz. Her ilaç için minimum ve ortalama (SD) dozu kaydedilmeli
Kullanılan antipsikotik sayısı	En az 2 defa farklı antipsikotik ilaçlarla yapılmış tedavi epizodu Başarılı olunamayan denemelerin ortalama sayısı belirtilmeli	En az biri uzun etkili enjektabl antipsikotik olan, en az 2 farklı antipsikotikle (en az 4 ay) geçmiş tedavi epizodu Başarılı olunamayan denemelerin ortalama sayısı belirtilmeli
Tedaviye uyum	Hap sayısı, dağıtım çizelgesi incelemeleri ve hasta veya bakımveren raporu gibi kaynakların en az ikisi kullanılarak önerilen dozun en %80'inin alınmış olduğu değerlendirilmeli. İlaç plazma seviyesine en az bir defa bakılmalı. Uyum sağlamak için kullanılan yöntemler belirtilmeli	Minimum kriterlere ilave olarak hastaya haber verilmeden en az 2 hafta ara ile antipsikotik serum seviyesi ölçülmeli
Semptom alanı	Pozitif, negatif, bilişsel	Aynı
Başlangıç durumu	Erken başlangıçlı (tedavinin ilk yılı içinde), orta süreli başlangıçlı (tedavinin başlamasından sonraki 1-5 yıl içinde), geç başlangıçlı (tedavinin başlamasından >5 yıl sonra)	Aynı
Ultra-tedaviye dirençli: klozapin	Yukarıdaki kriterlerin tümü+ klozapin tedavisine yanıtızlık	Aynı

TRRIP (Treatment-resistant schizophrenia; Treatment response and resistance in psychosis working group consensus) klavuzundan uyarlanmıştır (5).

Çeşitli kanıtlar TDŞ'nin değişmemiş dopamin işlevi ve glutamat düzensizliği gibi farklı bir nörobiyolojiye sahip olduğu hipotezini öne sürmüştür. Bu da hastaların neden dopamin (D2) blokerlerine yanıt vermediğini açıklamaktadır (6).

Tedaviye dirençli şizofrenide onaylanmış tek tedavi klozapindir (6). Ancak TDŞ hastalarında klozapin tedavisine başlanmadan önce antipsikotik polifarmasisi ve yüksek doz antipsikotik kullanımı olduğu görülmektedir. Bunların da toplumsal işlevselliği ve psikososyal uyumu kötüleştirebileceği, engellilik oranını

arttırabileceği düşünülmektedir (7). Ayrıca uygulanan çoklu başarısız tedaviler hastalık yükünü arttırmakta; tardif diskinezi, akatizi, antipsikotik kaynaklı kilo alımı ve metabolik sendroma yatkınlık gibi yan etkilere sebep olabilmektedir. Tedaviye Dirençli Şizofreni hastalarındaki yaşam kalitesindeki düşüş, inme geçiren veya diyalize giren son evre böbrek yetmezliği olan hastalarla benzer bulunmuştur (8). Bu nedenle psikotik kişilerde psikososyal uyumun iyileştirilebilmesi için TDŞ erken tanınmalı ve tedavi edilmelidir (7).

Klozapin:

Son otuz yılda bu konuda pek çok araştırma yapılmasına rağmen TDŞ için onaylanan tek tedavi hala klozapindir (22).

Klozapin; dopamin, serotonin ve muskarinik reseptörler dahil olmak üzere, geniş reseptör bağlanma profiline sahip çoklu nöroreseptörlerle etkileşime giren bir trisiklik dibenzodiazepin türevidir (6).

Üstün antipsikotik etkinliği olan klozapinin bu benzersiz etkisinin mekanizması hala tam olarak aydınlatılamamıştır. D2 reseptörü için düşük bir afiniteye sahip olan klozapinin, D1 ve D4 dopamin reseptörleri için afinitesi nispeten daha yüksektir (68). Klinik olarak etkili olduğu dozlarda daha düşük D2 reseptör tutulumuna ve D2 reseptörlerinden hızlı ayrışmasına bağlı olarak klozapinin BKA ve İKA'lara göre daha düşük bir EPS riskine sahip olduğu düşünülmektedir. Yine aynı mekanizmaya bağlı olarak diğer dopamin antagonistlerinden farklı olarak daha düşük bir hiperprolaktinemi riskine sahiptir (69).

Ayrıca klozapinin 5-HT_{2A} reseptörü için yüksek afinitesi ve 5-HT_{1A} reseptöründe de kısmi agonistik etkisi düşük EPS riskine katkıda bulunmaktadır (11). Klozapinin muskarinik reseptörlere de afinitesi yüksektir. Metaboliti olan dezmetilklozapin de klozapinin eşsiz mekanizmasına katkıda bulunabilecek bazı muskarinik reseptörler için kısmi ve tam agonist etki göstermektedir (70). Muskarinik reseptörlere olan afinitesi de sedasyon, kabızlık ve ileus gibi yan etkileri açıklamaktadır (71).

Klozapinin immünomodülatör etkisi de mevcuttur. Bu özellik tedavinin başlangıcında ortaya çıkabilen ateş, grip benzeri semptomlarda rol oynayabilirken, klozapinin benzersiz antipsikotik etkilerine de katkıda bulunabilmektedir (72).

Klozapinin histamin H1 reseptörleri ve alfa-1 adrenoseptörleri için afinitesi D2 reseptöründen daha fazladır (69).

TDŞ hastalarında klozapin diğer antipsikotiklerden daha etkilidir. Hastaneye yeniden yatış oranlarını ve tüm nedenlere bağlı ölüm oranlarını azaltmaktadır (6).

Klozapin TDŞ hastaları için ve suisid düşüncesi ve girişimi olan şizofreni hastaları için diğer antipsikotiklere göre üstün bir etkinliğe sahiptir (73). Şizofreni hastalarında eşlik eden alkol ve madde kullanım bozukluğu da varsa, klozapin tedavisi alkol ve diğer maddeleri de kullanımını azaltmıştır. Diğer antipsikotiklerde ise böyle bir durum gözlenmemiştir (74).

Antipsikotiklerin yan etkileri:

Moleküler görüntüleme çalışmalarında, yüksek bir klinik yanıt olasılığı için %50'nin üzerindeki dopamin D2 reseptörü blokajı gerekli iken, eğer blokaj %85'in üzerine çıkarsa EPS yan etki riski artmaktadır (69). Parkinsonizm, akatizi, tardif diskinezi, akut distoni gibi EPS yan etkiler hastaların %10-35'ini etkiler (75).

Tardif diskinezinin antipsikotiklerle tedavi sırasında uzun süreli dopamin blokajına bağlı olarak dopamin reseptörlerinde meydana gelen değişikliklere ikincil geliştiği düşünülmektedir (69).

Çoğu antipsikotik ilaç kilo alımı ile ilişkilendirilmiştir. Kilo alımının sebebi ilaca göre değişmektedir. İlaçların serotonerjik, dopaminerjik, kolinerjik, histaminerjik ve diğer nörotransmitter sistemler üzerindeki farklı etkilerine bağlı olabilmektedir. 10 haftalık antipsikotik ilaçla tedavi boyunca takipte hastaların 0,04 ile 4,45 kg arasında kilo alabildiği görülmüştür (76). Kilo artışı ile en çok suçlanan klozapin ve olanzapin olmuştur (77). Kilo alımı uygun şekilde yönetilemezse metabolik sendrom, tip 2 diyabetes mellitus ve kardiyovasküler hastalıklara yakalanma riskini arttırabilen önemli bir sağlık sorunu haline gelebilmektedir (78).

Prolaktin salgılayan laktotrof hücrelerde dopamin doğrudan inhibitör etkiye sahip olduğundan D2 reseptör antagonizması prolaktin seviyelerinde artışa yol açabilmektedir. Hiperprolaktinemi antipsikotik tedavi alan hastaların yaklaşık %20 ila 40'ında görülmektedir (69). Özellikle de amisülprid, paliperidon, risperidonda prolaktin yükselmesi daha fazladır. Bu ilaçlar zayıf kan beyin geçişine sahiptir ve klinik etki için gerekli beyindeki dopamin reseptör doluluğu için daha yüksek dozlarda kullanım gerektirirler. Sonuç olarak kan beyin bariyerinin dışında kalan

hipofiz bezinde yüksek D2 doluluk seviyeleri görülür ve hiperprolaktinemiye neden olma eğilimleri daha fazla olmaktadır (79).

Sedasyon da antipsikotik kullanan hastalarda yaygın görülen bir yan etkidir. Histamin H1 antagonizması sedasyona önemli ölçüde katkıda bulunur. D2 reseptörlerine göre daha yüksek H1 reseptör afinitesine sahip olan klozapin, ketiapin, olanzapin ve klorpromazin sedasyonla en çok ilişkili olan antipsikotiklerdir. H1 reseptörleri için çok az afiniteye sahip olan amisülpirid ise sedasyon ile ilişkili değildir (69).

Muskarinik kolinerjik blokaja sebep olan antipsikotiklerde antikolinerjik yan etkiler görülebilmektedir. Santral ve periferik olarak ayrılan yan etkilerde periferik olanlar içinde ağız kuruluğu, kabızlık, üriner retansiyon, pupiller dilatasyon, bulanık görme, taşikardi sayılabilir. Kolinerjik blokajın merkezi etkileri içinde ise konfüzyon, konsantrasyon bozukluğu, dikkat eksikliği, hafızada bozulma, delirium sayılabilir (80). Olanzapin ve klozapinin M1 ve M3-5 muskarinik reseptörleri için afinitesi yüksektir (69).

1960'lardan beri antipsikotik ilaç kullanan hastalarda ani, beklenmedik ölümler bildirilmiştir. Etyoloji belirsizliğini korusa da antipsikotiklerin kardiyak iyon kanalları üzerindeki etkilerine bağlı ortaya çıkan QTc uzamasının ve torsade de pointes gibi artmış aritmi riskinin sebep olabileceği düşünülmektedir. QTc uzaması doza bağımlıdır. Aritmi riski ve QTc uzaması, farklı antipsikotikler arasında belirgin şekilde farklılık gösteriyor gibi görünmektedir. Çoğu antipsikotik QTc uzamasına neden olabilmektedir. Fakat yaygın olarak kullanılan ilaçları değerlendirecek olursak haloperidol, ketiapin ve risperidon nispeten yüksek risk taşıırken, aripiprazol ve lurasidonun QTc aralığını etkileme riski nispeten düşüktür (81).

Diğer yan etkilerden inkontinans veya noktüri en yaygın olarak klozapin ve olanzapin ile görülmektedir (82). Yine siyalore en sık klozapinde ve postural hipotansiyon da klozapinle birlikte ketiapinde daha yaygın olarak bildirilmiştir (69, 82). Klozapin ve ketiapinin ortostatik hipotansiyonda rol oynayan alfa-1 adrenoseptörlerine afinitesi D2 reseptöründen daha fazladır, dolayısıyla ortostatik hipotansiyon daha fazla görülmektedir (69).

Klozapinin yan etkileri:

Klozapin titrasyon hızına bağı olarak nöbet, ortostatik hipotansiyon, iyi huylu hipertermi, taşikardi, miyokardit, pnömoni, agranülositoz gibi yan etkilerin oluşumunu tetikleyebilmektedir. Dolayısıyla klozapin başlanırken yavaş titre edilmelidir (6).

Klozapinin yaygın yan etkilerinden birisi kilo alımıdır. 5-HT_{2A} ve 5-HT_{2C} reseptör blokajına ve histaminerjik ve adrenerjik reseptörler üzerindeki etkilerine bağı olduğu düşünülmektedir (78). Antipsikotikler içerisinde kilo alımı ile birlikte kolesterol ve trigliserid artışı, açlık glikozunda artış gibi metabolik yan etkiler açısından en yüksek risk klozapinedir (83).

Klozapine bağı siyalore hastaların yaklaşık %90'ını etkileyen, çok sık görülen bir yan etkidir. Daha çok gece olsa da gündüz de olabilmektedir. Yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilemektedir. Siyalore ile klozapin dozu arasında ilişki tespit edilememiştir (84). Hastalarda aspirasyon pnömonisi riskini arttırabilmektedir. Tedavisinde kullanılacak antikolinerjikler kabızlık riskinden dolayı lokal olarak uygulanan, sınırlı sistemik maruziyete sebep olan preparatlar olmalıdır (6).

Klozapin başlanan hastaların yaklaşık %50 sinde tedavinin ilk ayında ateş ve grip benzeri semptomlar gelişebilmektedir. Bunun klozapinin immünomodülatör etkilerine bağı olabileceğı düşünülmektedir. Özellikle ilk aylarda proinflatuar sitokinler ve CRP artışı ile ortaya çıkan inflamatuvar cevaba neden olabilmekte, bu etki de zamanla kaybolmaktadır. İnflatuar cevapla eş zamanlı olarak hastalarda ateş ve grip benzeri semptomlar gelişebilmekte, bu semptomlar çoğunlukla zararsız olmaktadır (72).

Klozapine bağı agranülositoz, mutlak nötrofil sayısının 500/mm³'ün altına düştüğü, enfeksiyonlara duyarlılığı arttıran ve yaşamı tehdit eden idiosenkratik bir reaksiyondur (85). Klozapine bağı bildirilen agranülositoz raporları 1970'lerde bazı ülkelerde ilacın geri çekilmesine yol açmış, 1980'lerde düzenli kan sayımı gerekliliğı ile yeniden piyasaya sürülmüştür. Yetişkinlerde klozapine bağı gelişen nütropeni oranı yaklaşık %3 ve agranülositoz riski ise yaklaşık %0,8'dir (86). Agranülositoz çok sayıda şizofreni hastasında klozapinin kullanımına engel teşkil etmektedir. Genellikle tedavinin ilk 18 haftasında ortaya çıksa da daha sonra da ortaya çıkma ihtimali vardır (85). Klozapinin kemik iliğı ve dolaşımdaki nötrofiller üzerindeki

toksik etkisinin diğer ilaçlara bağlı nötropeni ve agranülositozdaki gibi idiyosenkratik olduğu düşünülmektedir (86). FDA tedavinin ilk 6 ayı boyunca haftalık hemogram takibi, hemogramda 6 ay boyunca mutlak nötrofil sayısı 1500/ μ L'ye eşit veya daha yüksek ise sonraki 6 ayda 2 haftada bir ve sonra da aylık hemogram takibi önermektedir (87). Agranülositoz gelişirse klozapin tedavisi hemen durdurulmalıdır (85).

Klozapinin yaygın ve yaşamı tehdit edici olabilen yan etkilerinden biri de nöbetlerdir. Sadece epilepsi riski taşıyan kişilerde değil, tüm bireylerde nöbet eşiğini düşürebilmektedir. Genellikle doza bağlıdır, gençlerde daha sık görülebilmektedir. Risk yaklaşık %1-6'dır. Hızlı titrasyon ve 600 mg'ın üzerindeki yüksek klozapin dozları ile riskin arttığı bildirilmektedir. Genellikle tedavinin başlangıcında titrasyon sırasında daha yüksek nöbet riski olsa da, tedavinin tüm aşamalarında ortaya çıkabilmektedir. Klozapin tedavisi sırasında nöbet gelişen hastalarda ya doz azaltılmalı ya da mevcut tedaviye antiepileptik ilaç eklenerek tedaviye devam edilmelidir (78).

Klozapin kardiyak açıdan nadir de olsa miyokardit ve kardiyomiyopati riskini arttırabilmektedir. Miyokardın inflamasyonuna bağlı olarak ortaya çıkan miyokardit akut bir tablodur, daha çok tedavinin başlangıcında ortaya çıkmaktadır (6). Kardiyomiyopati ise ventrikülde meydana gelen yapısal değişikliklerdir, tedaviden aylar yıllar sonra ortaya çıkabilmektedir (88). Klozapin başlangıcından sonraki 2 ay içindeki miyokardit oranını ve 1-2 yıl içindeki kardiyomiyopati oranını araştıran meta-analiz çalışmasında miyokardit oranı %0,03 iken, kardiyomiyopati oranı ilk yıl için %0,06 ve ikinci yıl için %0,12 bulunmuştur (89). Her ikisinin de dozdan bağımsız olduğu düşünülmektedir (6). Miyokardit ve kardiyomiyopati geliştiğinde klozapinin kesilmesi gerekmektedir. Fakat yarar zarar oranı yarar yönünde fazla ise kardiyoloji uzmanı ile iş birliği içerisinde tekrar başlama kararı verilebilir (90).

Klozapine bağlı görülen bir diğer yan etki de pnömonidir. Pnömoni kardiyovasküler ve hematolojik yan etkilere kıyasla daha yüksek mortaliteye sahiptir. Klozapinle diğer İKA'lerden daha sık görülmektedir (91). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) veri tabanını inceleyen bir çalışmada klozapin kullananların %3,5'inde pnömoni bildirilmiştir (92). Klozapine bağlı ortaya çıkan hipersalivasyon, sedasyon,

gastrointestinal hipomotilite aspirasyon ve pnömoni gelişimine katkıda bulunabilmektedir (6). Enfeksiyon düzelene kadar klozapin dozu azaltılmalıdır (91).

Klozapin H1 antagonizmasına ve periferik antikolinerjik yan etkilere bağlı bağırsak peristaltizminde bozulmaya yol açabilmektedir. Klinik tablo kabızlıktan paralitik ileus ve bağırsak obstrüksiyonuna kadar gidebilmektedir. Klozapine bağlı ileusun doza bağlı olduğu bildirilmiştir. Tedavinin başlangıcında veya tedavi sırasında herhangi bir zamanda ortaya çıkabilmektedir (78).

Şizofreni hastalarında klozapin kullanımı çok sayıda avantajına rağmen dünya genelinde oldukça farklılık göstermektedir. ABD'nin bazı bölgelerinde %2-3 gibi düşük oranlarda görülürken Çin'in bazı bölgelerinde de %60'lara çıkabilmektedir (93). Klozapin yeterince kullanılmayıp, birçok hasta önce antipsikotik polifarmasisi ile tedavi edilmeye çalışılmakta, daha sonra klozapin tedavisine başlanmaktadır. Bunun sebebinin klozapinin yan etki profili, hastaların yakın izlem gerekliliği, reçete yazma konusunda yeterince deneyim olmaması olduğu düşünülmektedir. Klozapin hastaneye yatışları azalmasına bağlı olarak diğer antipsikotiklerden daha düşük maliyete sahiptir (11). Dolayısıyla klozapin tedavisine geç başlamak ekonomik yükü arttırıp daha düşük yanıt oranlarına sebep olabilmektedir (6).

İKA'lar arasında klozapin TDS hastaları için psikoza tedavi etmede, intihar oranını azaltmada ve yaşam süresini arttırmada benzersiz bir etkinliğe sahiptir (64).

Tedaviye dirençli şizofrenide klozapin dışı tedavi:

Tedaviye Dirençli Şizofreni hastalarında birinci basamak tedavi klozapindir. Klozapinin etkinliği tartışmasız ve yeterince kanıtla sahiptir (94). Ancak TDS hastalarında klozapin tedavisine başlanmadan önce çeşitli stratejiler kullanılabilmektedir. Bunlara örnek olarak başlanılan antipsikotiğe cevap için daha uzun süre beklenilmesi, daha yüksek doza çıkılarak kullanılması, başka bir klozapin dışı ilaçla değiştirilmesi, çoklu ilaç kullanımı olarak sayılabilir (4).

Diğer taraftan TDS hastalarında klozapine tolerans sağlanamaması veya yan etkilere bağlı klozapinin kullanılamaması durumunda hangi antipsikotiğin seçileceği de hala belirsizdir. İKA'lerden risperidon, olanzapin ve amisülprid için önemli etki büyüklüğü tespit edilse de elde edilen veriler dirençli olmayan katılımcılardan elde edilmiştir. Bazı tedavi kılavuzlarında olanzapin veya risperidon önerilmektedir (94).

Ayrıca bilişsel davranışçı terapi, halüsinasyon odaklı bütünleştirici terapi, transkranial manyetik stimülasyon, Elektrokonvülsif terapi (EKT) gibi farmakolojik olmayan tedavilerin de kullanılan antipsikotiğe eklenmesinin yarar sağlayabileceği düşünülmektedir (4).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ÖRNEKLEM SEÇİMİ

Çalışma tanımlayıcı ve kesitsel bir çalışmadır. Çalışmaya 1 Nisan 2023-31 Mayıs 2023 tarihleri arasında SBÜ Beyhekim Eğitim Araştırma Hastanesi Psikiyatri Kliniği polikliniklerine ve Toplum Ruh Sağlığı Merkezine takip ve tedavi amacıyla başvuran, DSM 5 tanı ölçütlerine göre şizofreni tanısı almış ve klinik öyküde (tıbbi kayıtların gözden geçirilmesi, hasta ve yakınlarından alınan bilgi ile) en az 5 yıldır şizofreni tanısı olduğu öğrenilen, tedaviye dirençli olma kriterlerini karşılayan, klorapin kullanan ya da klorapin dışı antipsikotik tedavi alan, çalışmanın belirlenen dahil edilme ve dışlanma kriterlerine uygun hastalar dahil edilmiştir. Araştırma gönüllülük prensibine uygun olup hastaya çalışma hakkında bilgi verildikten sonra aydınlatılmış onam formu imzalatılıp çalışmaya alınmıştır. Örneklem büyüklüğü Gpower v3.1.9.4 programı ile hesaplanmış olup %5 anlam seviyesinde, %95 güven aralığında, %95 güçle 88 olarak bulunmuştur. Çalışmaya klinik öyküde TDŞ tanı kriterlerini karşılayan; klorapin kullanan ve kullanmayan hastalar eşit oranda olacak şekilde, 88 hasta dahil edilmiştir. Araştırmaya dahil edilen hastalara öncelikle sosyodemografik verilerin elde edilmesi amacıyla Sosyodemografik Veri Formu ve ardından şizofreni hastalık semptomlarının ve şiddetinin tespit edilmesi için Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (PANSS) uygulanmıştır. Daha sonra katılımcılara Klinik Global İzlenim Ölçeği (CGI), Calgary Şizofrenide Depresyon Ölçeği (CŞDÖ), Global Değerlendirme Ölçeği (GAS), Anormal İstemsiz Hareketler Ölçeği (AIMS), UKU Yan Etki Değerlendirme Ölçeği, Kısa Form 36 Yaşam Kalitesi Ölçeği (SF-36), İntihar Davranışı Ölçeği (İDÖ) uygulanmıştır. Veriler toplanırken hastalarla yüz yüze görüşerek her bir ölçek öncesinde açıklama yapıldıktan sonra yönergelere uygun olacak şekilde formlar doldurulmuştur.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

1. 18-65 yaş aralığında, en az 5 yıldır DSM-5 tanı kriterlerine göre şizofreni tanısı ile takip edilen ve poliklinik kontrollerine gelen
2. Klinik öyküde (tıbbi kayıtların gözden geçirilmesi, hastadan ve yakınlarından bilgi alınarak) TDŞ tanı kriterlerini karşılayan (En az 2

farklı antipsikotik ilacın, ≥ 600 mg/gün klorpromazine eş değer dozda, ≥ 6 hafta süre ile kullanılmasına rağmen yanıt alınamaması (5).)

3. Son 3 aydır kullandığı antipsikotik ilaç dozu değişmemiş olan
4. Çalışmanın tanımı ve prosedürlerinin açıklanmasının ardından katılım için yazılı onam veren hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.

Çalışmadan dışlanma kriterleri:

1. Mental retardasyon, demans, bilinç kaybının eşlik ettiği kafa travması, serebrovasküler hastalık, epilepsi, santral sinir sistemini etkileyen organik nedenler ya da genel tıbbi duruma bağlı bir psikiyatrik bozukluğun varlığı
2. Alkol ve madde bağımlılığı ya da kötüye kullanımı
3. Son altı ay içerisinde EKT uygulanmış olması
4. Okur-yazar olmama
5. Tedaviye eklenen duygudurum dengeleyici ilaç olması

3.2. ARAŞTIRMANIN UYGULANMASI

Araştırmanın yürütülmesi için T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu'ndan gerekli etik kurul onayı alınmıştır. Hastalarla yapılan ilk görüşmede, araştırmanın amacı ve uygulanması ile ilgili bilgiler sözel olarak anlatıldıktan sonra, araştırmaya dahil edilme ve dışlama ölçütlerine göre, araştırmaya katılması uygun bulunan ve gönüllü olan katılımcıların yazılı onamı alınmıştır.

3.3. ARAŞTIRMADA KULLANILAN VERİ TOPLAMA ARAÇLARI

3.3.1. Sosyodemografik ve Klinik Veri Formu

Hastanın sosyodemografik ve klinik özelliklerini değerlendirmek amacıyla geliştirilmiştir. Hastaların yaşı, cinsiyeti, eğitim düzeyi, öğrenim süresi, medeni durumu, alkol-sigara kullanımı, sistemik hastalığı, kullandığı ilaçlar ve dozları, hastalık başlangıç yaşı, geçmiş EKT tedavisi, ailede psikiyatrik hastalık öyküsü, hastanede yatış sayısı, intihar girişimi, geçmiş psikiyatrik tedavilerle ilgili bilgiler, klorapin kullanıyor ise dozu, kullanım süresi, görülen fayda, yan etkiler gibi sosyodemografik ve klinik özellikleri içermektedir.

3.3.2. Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği

Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (PANSS) 30 maddeden oluşan yarı yapılandırılmış bir görüşme ölçeğidir. Her madde yedi puanlı şiddet değerlendirmesi içermektedir. 30 maddenin yedi tanesi pozitif belirtileri, yedi tanesi negatif belirtileri, on altı tanesi ise genel psikopatoloji belirtilerini içermektedir. Her soru 1 ile 7 puan arasında psikopatolojinin artan düzeyine göre puanlanmaktadır: 1= Yok, 2= Çok hafif, 3= Hafif 4= Orta 5= Orta/ağır 6= Ağır 7= Çok Ağır. Ölçeğin Türkçe güvenilirlik ve geçerlilik çalışması, Kostakoğlu ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (95).

3.3.3. Calgary Şizofrenide Depresyon Ölçeği

Şizofreni hastalarındaki depresyonu değerlendirmek ve depresif belirtilerin şiddetini ölçmek için Addington ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir. Görüşmeci tarafından değerlendirilen bir ölçektir. Dörtlü likert tipi ölçüm sağlayan, 0-3 arasında puanlanan 9 maddeden oluşmaktadır. Ölçeğin Türkçe ve güvenilirlik çalışması Aydemir ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Türkçe versiyonu için kesme puanı 11/12 olarak kabul edilmiştir (96, 97).

3.3.4. Klinik Global İzlenim Ölçeği

Klinik global izlenim ölçeği (CGI) klinik araştırmalarda psikiyatrik hastaların değerlendirilmesini ve izlem sürecinde tedavinin ortaya çıkardığı değişiklikleri gözlemlemek amacıyla Guy ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir. Ölçek hastalık şiddeti, düzelme ve yan etki şiddetini içeren 3 alt ölçekten oluşmaktadır. Çalışmamızda sadece hastalık şiddeti alt ölçeği kullanılmıştır (98).

3.3.5. Global Değerlendirme Ölçeği

Global Değerlendirme Ölçeği (GAS), psikiyatrik hastalıklardaki klinik gidişatı izlemek amacıyla geliştirilmiş olup; psikolojik, toplumsal ve mesleki işlevselliği değerlendirmeyi sağlar. Hastanın son bir hafta içerisindeki durumu göz önünde bulundurularak ruhsal, mesleki ve sosyal işlevselliğin en düşük düzeyi belirlenir. 1 ile 100 puan arasında puanlanan ölçekte, puan arttıkça işlevsellik düzeyi artmaktadır. Ayrıca 0 puan ise yetersiz bilgi şeklinde değerlendirilir (99).

3.3.6. UKU Yan Etki Değerlendirme Ölçeği

Psikotrop ilaç kullanımına bağlı ortaya çıkan yan etkileri değerlendirmek amacıyla geliştirilen ölçek 48 maddeden oluşmaktadır. Her madde 0-3 (0: hiç ya da çok nadir, 1: var ya da hafif derecede, 2: orta derecede, 3: ciddi derecede) arasında

yan etkinin şiddetine göre puanlanır. Ölçek ruhsal, nörolojik, otonomik ve diğer yan etkiler başlığı altında dört alt ölçekten oluşur. Son 72 saatte mevcut olan belirtiler değerlendirilmektedir. Ölçeğin Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmamış olup, halen çeviri olarak yaygın şekilde kullanılmaktadır (100).

3.3.7. Anormal İstemsiz Hareketler Ölçeği

Antipsikotik tedavi alan hastalarda gelişebilen diskinezileri değerlendirmek amacıyla 1976'da Amerikan Ulusal Akıl Sağlığı Enstitüsü tarafından geliştirilen ölçek 12 maddeden oluşmaktadır. Orofasial diskinezileri, ekstremit ve trunkal bölge diskinezilerini ve hasta tarafından belirtilen derecesini değerlendirmektedir. Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Akbostancı ve arkadaşları tarafından yapılmıştır.

3.3.8. Kısa Form-36 Yaşam Kalitesi Ölçeği (SF36)

Klinikte ve araştırmalarda bireylerin yaşam kalitesini değerlendirmek için sıkça tercih edilen ve geçerliliği olan bir ölçektir. Yaşa ve hastalık grubuna spesifik olmayıp, genel sağlıkla ilgili maddelerde oluşur (101). 36 maddeden oluşan ölçek, 8 farklı boyutun ölçümünü sağlar. Bunlar genel sağlık algısı, fiziksel ve sosyal işlevsellik, fiziksel ve emosyonel sorunlara bağlı rol sınırlamaları, ruhsal sağlık, enerji-canlılık, ağrı şeklindedir (102). Bu 8 boyutu fiziksel ve ruhsal komponentler olarak gruplandırırsak, fiziksel komponentler; fiziksel işlevsellik, fiziksel rol sınırlaması, genel sağlık algısı ve ağrıdır. Ruhsal komponent ise sosyal işlevsellik, emosyonel rol sınırlamaları, ruhsal sağlık, enerjidir(101). Her madde 0 ile 100 arasında puanlandırılır, puan arttıkça yaşam kalitesi daha yüksek olarak değerlendirilir (102). Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Koçyiğit ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (103).

3.3.9. İntihar Davranışı Ölçeği

1981 yılında Linehan ve Nielsen tarafından geliştirilen ölçek, intihar düşüncesi, intihar olasılığı ve intihar girişimini değerlendiren dört maddeden oluşmaktadır. Alınabilecek en düşük puan 0, en yüksek puan 14'tür. Puanın artması ciddi intihar davranışını göstermektedir. Türkçe'ye uyarlaması Bayam ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (104).

3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Araştırmada elde edilen veriler bilgisayar ortamında SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 18.0 paket programı kullanılarak analiz edilmiştir. Tanımlayıcı analizlerde kategorik veriler sayı (n) ve yüzde (%) kullanılarak, sayısal veriler ise ortalama±standart sapma, ortanca (minimum-maksimum) kullanılarak gösterilmiştir. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında Ki-kare (χ^2) testi Fisher'in kesin ki-kare testi kullanılmıştır. Sayısal verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ve Shapiro Wilk testleri ile incelenmiştir. Bağımsız iki grupta normal dağılım gösteren sayısal veriler Bağımsız gruplarda T testi ile normal dağılmayan sayısal verilerin dağılımı Mann Whitney U Testi ile incelenmiştir. Normal dağılım göstermeyen ikiden fazla bağımsız grupta sayısal değişkenlerin dağılımı Kruskal Wallis testi ile değerlendirilmiştir. Normal dağılım göstermeyen bağımlı iki grupta sayısal verilerin karşılaştırılması için Wilcoxon testi kullanılmıştır. Demografik, hastalık ve tedavi özelliklerinin CGI ölçeği hastalık şiddetini tahmin etmesi için Binary Lojistik Regresyon analizi kullanılmıştır. Normal dağılmayan iki sayısal değişken arasındaki ilişki Spearman Korelasyon analizi ile incelenmiştir. Korelasyon ilişkileri: $r=0,05-0,30$ ise düşük korelasyon, $r=0,30-0,40$ ise düşük-orta derecede korelasyon, $r=0,40-0,60$ ise orta derecede korelasyon, $r=0,60-0,70$ ise İyi derecede korelasyon, $r=0,70-0,75$ ise çok iyi derecede korelasyon, $r=0,75-1,00$ ise mükemmel korelasyon olarak kabul edilmiştir. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık $p<0,05$ düzeyinde değerlendirilmiştir.

4. BULGULAR

Beyhekim Eğitim Araştırma Hastanesi Psikiyatri Kliniği'nde yapılan bu çalışmaya 88 TDŞ tanılı hasta dahil edilmiştir. Hastalar klozapin tedavisi alan [n=44 (%50)] ve almayan [n=44 (%50)] olarak 2 grupta incelenmiştir.

Klozapin tedavisi almayan 44 hastanın %22,7'si (n=10) geçmişte klozapin tedavisi almıştır. Geçmişte klozapin tedavisi verilen hastalar ortalama $1,66 \pm 1,32$ yıl sonra tedaviyi bırakmıştır. Klozapin başlanıp sonradan tedaviyi bırakan hastalardan 5'inde düzensiz kullanım nedeniyle, 3'ünde de yan etki nedeniyle klozapin tedavisi sonlandırılmıştır.

4.1. SOSYODEMOGRAFİK VERİLER

Çalışmaya alınan klozapin kullanan ve kullanmayan TDŞ hastalarının sosyodemografik özellikleri, sigara kullanımı ve ek hastalık özellikleri Tablo 4.1'de karşılaştırılmıştır.

Tüm katılımcıların yaş ortalaması $43,65 \pm 10,05$ yıl iken, klozapin kullanan gruptakilerin yaş ortalaması $42,93 \pm 10,26$ (min=22, maks=62), klozapin kullanmayan gruptakilerin yaş ortalaması $44,38 \pm 9,90$ (min=26, maks=65) olarak bulunmuştur. Her iki grup arasında yaş açısından anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$).

Hastaların 20'si (%22,5) kadın, 68'i (%77,3) erkekti. Klozapin tedavisi alan grupta 8'i kadın (%18,2), 36'sı (%81,8) erkekti. Diğer grupta ise 12'si kadın (%27,3), 32'si (%72,7) erkekti. Her iki grup arasında cinsiyet açısından anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$).

Medeni durumları incelendiğinde klozapin kullanan grupta 23 kişinin (%52,3) bekar, 10 kişinin (%22,7) evli, 11 kişinin (%25) boşanmış olduğu; klozapin kullanmayan grupta ise 22 kişinin (%50) bekar, 7 kişinin (%15,9) evli, 15 kişinin (%34,1) boşanmış olduğu görülmüştür. Her iki grup arasında medeni durum açısından anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$).

Klozapin kullanan hastaların 1'i (%2,3) okuma yazma biliyor ancak hiç örgün eğitim almamış, 18'i (%40,9) ilkokul mezunu, 11'i (%25) ortaokul mezunu, 10'u (%22,7) lise mezunu, 4'ü (%9,1) üniversite mezunuydu. Diğer grupta ise hastaların 2'si (%4,5) okuma yazma biliyor ancak hiç örgün eğitim almamış, 17'si (%38,6) ilkokul mezunu, 10'u (%22,7) ortaokul mezunu, 6'sı (%13,6) lise mezunu, 9'u

(%20,5) üniversite mezunuydu. Ortalama eğitim süresi klozapin kullanan hastalarda $8,59 \pm 3,97$ iken klozapin kullanmayan hastalarda $8,70 \pm 4,84$ olarak bulunmuştur. İki grup arasında eğitim durumu ve eğitim süresi açısından anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p > 0,05$).

Hastaların mesleki durumlarına baktığımızda klozapin kullanan hastaların 4'ünün (%9,1) çalıştığı, 40'ının (%90,9) çalışmadığı; klozapin kullanmayan grupta hastaların 6'sının (%13,6) çalıştığı, 38'inin (%86,4) çalışmadığı görülmüştür. Mesleki durumlarını gruplara ayırdığımızda klozapin grubunda 28 hastanın (%63,6) çalışmıyor ve işlevsiz olduğu, 10 hastanın (%22,7) çalışmıyor ama işlevsel olduğu, 3 hastanın (%6,8) işçi olarak çalıştığı, 1 hastanın (%2,3) serbest meslek yaptığı, 2 hastanın (%4,5) emekli olduğu görülmüştür. Klozapin kullanmayan grupta 32 hastanın (%72,6) çalışmıyor ve işlevsiz olduğu, 6 hastanın (%13,6) çalışmıyor ama işlevsel olduğu, 1 hastanın (%2,3) işçi olarak çalıştığı, 2 hastanın (%4,5) memur olduğu, 3 hastanın (%6,8) serbest meslek yaptığı görülmüştür. Hastaların toplam çalışma süresinin ortalaması klozapin grubunda $10,60 \pm 8,42$ yıl (min=0 maks=32), klozapin kullanmayan grupta $11,31 \pm 10,95$ yıl (min=0 maks=42) yıl; çalışmayan hastaların çalışmama süresi ortalaması klozapin grubunda $8,73 \pm 8,55$ (min=0 maks=30), klozapin kullanmayan grupta $10,09 \pm 8,16$ (min=0 maks=30) olarak bulunmuştur. Her iki grup arasında mesleki durum, çalışma ve çalışmama süreleri açısından anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p > 0,05$).

Çalışmaya alınan hastalardan klozapin grubunda 35 hasta (%79,5), diğer grupta 28 hasta (%63,6) sigara kullanıyordu. Günlük sigara sayısı ortalaması klozapin grubunda $14,37 \pm 11,39$ (min=0 maks=40), diğer grupta $16,67 \pm 14,21$ (min=0 maks=60) olarak bulunmuştur. Her iki grup arasında sigara kullanımı ve sayısı açısından anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p > 0,05$).

Klozapin grubunda hastalardan 8 hastada (%18,2), diğer grupta 11 hastada (%25) ek sistemik hastalık olduğu görülmüştür. Klozapin grubunda en sık sistemik hastalık olarak 3 hastada görülen diyabetes mellitus ve 3 hastada görülen hipertansiyon iken, klozapin kullanmayan grupta en sık sistemik hastalık 8 hastada görülen diyabetes mellitustur. Her iki grup arasında sistemik hastalık açısından anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p > 0,05$).

Her iki grupta da hastaların dominant elinin 2 hastada (%4,5) sol, 42 hastada (%95,5) sağ el olduğu görülmüştür.

Araştırma kapsamındaki tüm katılımcıların 29'unda (%33,0), klozapin kullanan grubun 13'ünde (%29,5), klozapin kullanmayan grubun 16'sında (%36,4) ailede psikiyatrik hastalık öyküsünün olduğu tespit edilmiştir. Ailedeki psikiyatrik hastalık tüm katılımcıların 7'sinde (%25) anne babada, 12'sinde (%42,9) kardeşte görülmekteydi. Görülen hastalık türü tüm katılımcılar için 20'sinde (%71,4) psikotik bozukluk, 2'sinde (%7,1) bipolar bozukluk, 1'inde (%3,6) anksiyete bozukluğuydu. Her iki grup arasında ailedeki psikiyatrik hastalık varlığı, hastalık türü ve yakınlık açısından anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 4.1. Klozapin kullanan ve kullanmayan hastalarda sosyodemografik özellikler

Değişkenler	Tüm Katılımcılar (n=88)	Klozapin Kullanan (n=44)	Klozapin Kullanmayan (n=44)	Test Değeri	p
Yaş; Ortalama± SS /Median (min-maks)	43,65±10,05 44 (22-65)	42,93±10,26 42 (22-62)	44,38±9,90 44 (26-65)	0,676	0,501*
Cinsiyet; n (%)					
Kadın	20 (22,7)	8 (18,2)	12 (27,3)	1,035	0,309**
Erkek	68 (77,3)	36 (81,8)	32 (72,7)		
Medeni Durum; n (%)					
Bekâr	45 (51,1)	23 (52,3)	22 (50,0)	1,167	0,558**
Evli/ partneri var	17 (19,3)	10 (22,7)	7 (15,9)		
Boşanmış	26 (29,5)	11 (25,0)	15 (34,1)		
Eğitim Durumu; n (%)					
Okula gitmemiş	3 (3,4)	1 (2,3)	2 (4,5)	3,333	0,504**
İlkokul	35 (39,8)	18 (40,9)	17 (38,6)		
Ortaokul	21 (23,9)	11 (25,0)	10 (22,7)		
Lise	16 (18,2)	10 (22,7)	6 (13,6)		
Üniversite	13 (14,8)	4 (9,1)	9 (20,5)		
Eğitim Süresi; Ortalama± SS /Median (min-maks)	8,64±4,40 8 (0-24)	8,59±3,97 8 (0-19)	8,70±4,84 8 (0-24)	0,120	0,905*
Meslek; n (%)					
Çalışmıyor/işlevsiz	60 (68,2)	28 (63,6)	32 (72,7)	-	-
Çalışmıyor/işlevsel	16 (18,2)	10 (22,7)	6 (13,6)		
İşçi	4 (4,5)	3 (6,8)	1 (2,3)		
Memur	2 (2,3)	0 (0,0)	2 (4,5)		
Serbest Meslek	4 (4,5)	1 (2,3)	3 (6,8)		
Emekli	2 (2,3)	2 (4,5)	0 (0,0)		
Çalışma Durumu; n (%)					
Çalışıyor	10 (11,4)	4 (9,1)	6 (13,6)	0,451	0,502**
Çalışmıyor	78 (88,6)	40 (90,9)	38 (86,4)		
Çalışma Süresi; Ortalama± SS /Median (min-maks)	10,96±9,70 9,5 (0-42)	10,60±8,42 11 (0-32)	11,31±10,95 7,5 (0-42)	0,188	0,851***
Kaç Yıldır Çalışmıyor?; Ortalama± SS /Median (min-maks)	9,39±8,33 7 (0-30)	8,73±8,55 6,5 (0-30)	10,09±8,16 8 (0-30)	0,798	0,425***
Sigara Kullanımı; n (%)					
İçiyor	63 (71,6)	35 (79,5)	28 (63,6)	2,738	0,098**

İçmiyor	25 (28,4)	9 (20,5)	16 (36,4)		
Sigara Sayısı; Ortalama± SS /Median (min-maks)	15,33±12,61 15 (0-60)	14,37±11,39 15 (0-40)	16,67±14,21 20 (0-60)	0,747	0,455***
Sistemik Hastalık; n (%)					*
Var	19 (21,6)	8 (18,2)	11 (25,0)	0,604	0,437*
Yok	69 (78,4)	36 (81,8)	33 (75,0)		
Sistemik Hastalık Türü; n(%)					
Diyabetes Mellitus	11 (57,9)	3 (37,5)	8 (72,7)		
Hipertansiyon	4 (21,1)	3 (37,5)	1 (9,1)	-	-
Kalp Hastalığı	2 (10,5)	2 (25,0)	0 (0,0)		
Diğer	2 (10,5)	0 (0,0)	2 (18,2)		
Dominant El; n (%)					
Sağ	84 (95,5)	42 (95,5)	42 (95,5)	0,000	1,000**
Sol	4 (4,5)	2 (4,5)	2 (4,5)		
Ailede Psikiyatrik Özellik					
Var	29 (33,0)	13 (29,5)	16 (36,4)	0,463	0,496**
Yok	59 (67,0)	31 (70,5)	28 (63,6)		
Ailede Psikiyatrik Hastaya Yakınlık					
Anne/Baba	7 (25,0)	4 (30,8)	3 (20,0)		
Kardeş	12 (42,9)	6 (46,2)	6 (40,0)	-	-
Diğer	9 (32,1)	3 (23,1)	6 (40,0)		
Ailede Psikiyatrik Hastalık					
Psikotik Bozukluk	20 (71,4)	8 (61,5)	12 (80,0)		
Bipolar Bozukluk	2 (7,1)	1 (7,7)	1 (6,7)		
Anksiyete Bozukluğu	1 (3,6)	1 (7,7)	0 (0,0)	-	-
Bilinmiyor	5 (17,9)	3 (23,1)	2 (13,3)		

*: Bağımsız Gruplarda T Testi, **: Pearson Ki-kare Testi, ***: Mann Whitney U Testi

4.2. KLİNİK VERİLER

Hastaların klozapin grubunda 24'ü (%55,8), klozapin kullanmayan grupta 18'i (%45) geçmişte elektrokonvülf terapi (EKT) almıştı. İki grup arasında istatistiksel fark yoktur ($p>0,05$) (Tablo 4.2).

Tüm hastaların %37,5'i ($n=33$), klozapin kullanan hastaların 21'i (%47,7), klozapin kullanmayan hastaların ise 12'si (%27,3) antidepresan kullanmaktaydı. Klozapin kullanan hastalarda antidepresan kullanım oranı klozapin kullanmayan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p=0,048$). Kullanılan antidepresanı incelediğimizde klozapin grubunda 9 hasta (%42,9) selektif serotonin geri alım inhibitörü (SSRI), 5 hasta (%23,8) selektif serotonin noradrenalin geri alım inhibitörü (SNRI), 3 hasta (%14,3) trisiklik antidepresan (TSA) ve 3 hasta (%14,3) mirtazapin kullanmaktaydı. Klozapin kullanmayan grupta ise 10 hasta (%83,3) SSRI, 2 hasta (%16,7) SNRI kullanmaktaydı. Tüm katılımcılar içerisinde en sık tercih edilen antidepresan (%57,6) SSRI olmuştur (Tablo 4.2).

Tüm hastalar içinde en çok fayda görüldüğü ifade edilen ilaç %40,9 ile klorzapin olarak belirlenmiştir. Klorzapin kullanan hasta grubunda hastaların 35'i (%79,5) şimdiye kadar kullandığı tüm antipsikotik tedaviler içinde en çok klorzapinden fayda gördüğünü, 2 hasta (%4,5) diğer İKA'dan fayda gördüğünü, 3 hasta (%6,8) BKA'dan fayda gördüğünü belirtmiş; diğer grupta 18 hasta (%40,9) diğer İKA'dan fayda gördüğünü, 1 hasta klorzapinden fayda gördüğünü, 25 hasta ise (%56,8) fayda gördüğü ilaç olmadığını belirtmiştir.

Klorzapin kullanan hastaların 19'unda (%43,2), klorzapin kullanmayan hastaların 12'sinde (%27,3) geçmişte intihar girişimi olduğu görülmüştür. Hasta gruplarında intihar girişimi oranının dağılımında fark bulunmamıştır ($p>0,05$). İntihar girişimi sayısı klorzapin grubunda ortalama $1,00\pm1,47$ iken diğer grupta $0,46\pm0,90$ olarak bulunmuştur. İntihar girişimi sayısı açısından da her iki grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 4.2).

Psikotik belirtilerin başlangıç yaşı klorzapin kullanan grupta ortalama $23,46\pm7,60$ yıl (min=13 maks=50), klorzapin kullanmayan grupta ortalama $23,80\pm8,00$ yıl (min=10 maks=48) olarak bulunmuştur. Hastalık süresi klorzapin kullanan grupta ortalama $19,79\pm10,40$ yıl (min=5 maks=49), diğer grupta ortalama $20,12\pm10,14$ yıl (min=6 maks=52) olarak tespit edilmiştir. Psikiyatrik hastalık nedeni ile hastaneye yatış sayısı ise klorzapin kullanan grupta ortalama $9,54\pm7,92$ (min=1 maks=49), klorzapin kullanmayan grupta $7,72\pm8,41$ (min=1 maks=46) olarak belirlenmiştir. Psikotik belirtilerin başlangıç yaşı, hastalık süresi ve hastaneye yatış sayısı açısından hasta grupları arasında istatistiksel fark yoktur ($p>0,05$) (Tablo 4.2).

Hastaların kullandıkları antipsikotik ilaçları değerlendirdiğimizde klorzapin kullanan grupta hastaların kullandığı antipsikotik sayısı ortalama $1,70\pm0,73$ iken, klorzapin kullanmayan grupta $2,43\pm0,54$ 'tür. Kullanılan antipsikotiklerin toplam klorpromazin eşdeğer dozu ise klorzapin kullanan hastalarda ortalama $761,59\pm389,05$ mg, klorzapin kullanmayan hastalarda $1070\pm333,73$ mg olarak bulunmuştur. Klorzapin kullanan hastalarda antipsikotik sayısı ve antipsikotiklerin toplam klorpromazin eşdeğer dozu klorzapin kullanmayan hastalardan istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşüktür ($p<0,001$) (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Klorzapin kullanan ve kullanmayan hastalarda psikiyatrik hastalık ve tedavi özellikleri

Değişkenler	Tüm Katılımcılar (n=88) n(%)	Klorzapin Kullanan (n=44) n(%)	Klorzapin Kullanmayan (n=44) n(%)	Test Değeri	p
EKT Tedavisi					
Uygulanmış	42 (50,6)	24 (55,8)	18 (45,0)	0,969	0,325*
Uygulanmamış	41 (49,4)	19 (44,2)	22 (55,0)		
Antidepresan Kullanımı	33 (37,5)	21 (47,7)	12 (27,3)	3,927	0,048*
Var	55 (62,5)	23 (52,3)	32 (72,7)		
Yok					
Antidepresan					
SSRI	19 (57,6)	9 (42,9)	10 (83,3)		
SNRI	7 (21,2)	5 (23,8)	2 (16,7)		
TSA	3 (9,1)	3 (14,3)	0 (0,0)	-	-
Mirtazapin	3 (9,1)	3 (14,3)	0 (0,0)		
Diğer	1 (3,0)	1 (4,8)	0 (0,0)		
Şimdiye Kadar En Fayda Görülen İlaç					
Klorzapin	36 (40,9)	35 (79,5)	1 (2,3)	-	-
Diğer İKA	20 (22,7)	2 (4,5)	18 (40,9)		
BAK	3 (3,4)	3 (6,8)	0 (0,0)		
Fikir yok	29 (33,0)	4 (9,0)	25 (56,8)		
Suicid Girişimi					
Var	31 (35,2)	19 (43,2)	12 (27,3)	2,440*	0,118
Yok	57 (64,8)	25 (56,8)	32 (72,7)		
	Ortalama± SS /Median (min-maks)	Ortalama± SS /Median (min-maks)	Ortalama± SS /Median (min-maks)		
Psikotik Belirtilerin Başlangıç Yaşı (yıl)	23,63±7,75	23,46±7,60	23,80±8,00	0,291	0,771**
Hastalık Süresi (yıl)	22,5 (10-50)	22 (13-50)	23 (10-48)		
	19,95±10,21	19,79±10,40	20,12±10,14	0,233	0,816**
	18 (5-52)	17 (5-49)	18 (6-52)		
Psikiyatrik Hastalık Nedeni ile Yatış Sayısı	8,67±8,16	9,54±7,92	7,72±8,41	1,954	0,051**
	7 (1-49)	9 (1-49)	4,5 (1-46)		
Suicid Girişimi Sayısı	0,73±1,25	1,00±1,47	0,46±0,90	1,717	0,086**
	0 (0-5)	0 (0-5)	0 (0-4)		
Antipsikotik Sayısı	2,06±0,73	1,70±0,73	2,43±0,54	4,812	<0,001**
	2 (1-4)	2 (1-4)	2 (2-4)		
Antipsikotiklerin Toplam Klorpromazin Eşdeğer Dozu (mg)	916,19±392,4	761,59±389,05	1070,79±333,73	3,750	<0,001**
	7				
	915 (300-1965)	750 (300-1925)	1032,5 (450-1965)		
En Uzun Süre Kullanılan Antipsikotikğin Kullanım Süresi (yıl)	8,17±4,69	8,15±4,98	8,20±4,40	0,393	0,695**
	8 (1-30)	8 (2-30)	7,5 (1-20)		

*: Pearson Ki-kare Testi

** : Mann Whitney U Testi

Hasta gruplarında kullanılan antipsikotiklerin dağılımı Tablo 4.3'te özetlenmiştir. Tüm hastalarda klozapin dışında en sık tercih edilen antipsikotikler sırayla uzun etkili depo paliperidon (%40,9), ketiapin (%36,4), olanzapin (%29,5), risperidon (%14,8), aripiprazol (%10,2) olmuştur. Klozapin kullananlarda klozapinin yanında en çok tercih edilen antipsikotiklerin sırasıyla depo paliperidon (%25,0), risperidon (%9,1), ketiapin (%9,1), aripiprazol (%6,8) olduğu görülmüştür. Klozapin kullanmayanlarda ise ketiapin (%63,6), depo paliperidon (%56,8), olanzapin (%56,8), risperidon (%20,5) tercih edilmiştir.

Olanzapin, ketiapin ve depo paliperidon kullanım oranları klozapin almayan hastalarda klozapin alan hastalara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek tespit edilmiştir (p değerleri sırasıyla; $p<0,001$; $p<0,001$; $p=0,002$). Risperidon, aripiprazol, paliperidon, haloperidol, amilsüprid/sülprid, depo risperidon, depo aripiprazol, depo haloperidol ve diğer antipsikotik ilaç kullanımları açısından iki grup arasında istatistiksel anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

Hastaların %52,3'ünde uzun etkili depo antipsikotik kullanımı olduğu görülmüştür. En sık tercih edilen uzun etkili depo antipsikotik paliperidon depo (%40,9), daha sonra da risperidon depo (%6,8) olarak belirlenmiştir. Her iki grupta hastaların toplamda %9,1'i BKA kullanmaktadır.

Tüm hasta gruplarında en uzun süre kullanılan antipsikotikler sırayla % 30,3 ile klozapin, %19,7 ile olanzapin, %15,8 ile risperidon ve aripiprazol olarak belirlenmiştir. Klozapin kullanan hastalarda ise en uzun süre kullanılan ilacın %57,5 klozapin, %15 paliperidon, %10 BKA; klozapin kullanmayan grupta %36,1 olanzapin, %25 risperidon, %16,67 paliperidon olduğu görülmüştür.

Tablo 4.3. Klozapin kullanan ve kullanmayan hastalarda antipsikotik kullanımları

Değişkenler	Tüm Katılımcılar (n=88) n(%)	Klozapin Kullanan (n=44) n(%)	Klozapin Kullanmayan (n=44) n(%)	Test Değeri	p
Risperidon					
Kullanıyor	13 (14,8)	4 (9,1)	9 (20,5)	2,256	0,133*
Kullanmıyor	75 (85,2)	40 (90,9)	35 (79,5)		
Olanzapin					
Kullanıyor	26 (29,5)	1 (2,3)	25 (56,8)	31,444	<0,001*
Kullanmıyor	62 (70,5)	43 (97,7)	19 (43,2)		
Aripiprazol					
Kullanıyor	9 (10,2)	3 (6,8)	6 (13,6)	1,114	0,484**
Kullanmıyor	79 (89,8)	41 (93,2)	38 (86,4)		
Ketiapin					
Kullanıyor	32 (36,4)	4 (9,1)	28 (63,6)	28,286	<0,001*
Kullanmıyor	56 (63,6)	40 (90,9)	16 (36,4)		
Paliperidon					
Kullanıyor	4 (4,5)	2 (4,5)	2 (4,5)	0,000	1,000**
Kullanmıyor	84 (95,5)	42 (95,5)	42 (95,5)		
Haloperidol					
Kullanıyor	2 (2,3)	0 (0,0)	2 (4,5)	2,047	0,494**
Kullanmıyor	86 (97,7)	44 (100,0)	42 (95,5)		
Amisüpirid/Sülpirid					
Kullanıyor	6 (6,8)	2 (4,5)	4 (9,1)	0,715	0,676**
Kullanmıyor	82 (93,2)	42 (95,5)	40 (90,9)		
Depo Paliperidon					
Kullanıyor	36 (40,9)	11 (25,0)	25 (56,8)	9,214	0,002*
Kullanmıyor	52 (59,1)	33 (75,0)	19 (43,2)		
Depo Risperidon					
Kullanıyor	6 (6,8)	1 (2,3)	5 (11,4)	2,862	0,202**
Kullanmıyor	82 (93,2)	43 (97,7)	39 (88,6)		
Depo Aripiprazol					
Kullanıyor	2 (2,3)	1 (2,3)	1 (2,3)	0,000	1,000**
Kullanmıyor	86 (97,7)	43 (97,7)	43 (97,7)		
Depo Haloperidol					
Kullanıyor	2 (2,3)	1 (2,3)	1 (2,3)	0,000	1,000**
Kullanmıyor	86 (97,7)	43 (97,7)	43 (97,7)		
Diğer İlaç Kullanımı					
Kullanıyor	4 (4,5)	2 (4,5)	2 (4,5)	0,000	1,000**
Kullanmıyor	84 (95,5)	42 (95,5)	42 (95,5)		
En Uzun Süre Kullanılan Antipsikotik					
Klozapin	23 (30,3)	23 (57,5)	0 (0,0)		
Olanzapin	15 (19,7)	2 (5,0)	13 (36,1)		
Aripiprazol	1 (1,3)	0 (0,0)	1 (2,8)	-	-
Ketiapin	5 (6,6)	2 (5,0)	3 (8,3)		
Risperidon	12 (15,8)	3 (7,5)	9 (25,0)		
Paliperidon	12 (15,8)	6 (15,0)	6 (16,7)		
BKA	7 (9,2)	4 (10,0)	3 (8,3)		
Diğer	1 (1,3)	0 (0,0)	1 (2,8)		

*: Pearson Ki-kare Testi

**: Fisher Exact Testi

Çalışmaya alınan hastalarda en uzun süre kullanılan antipsikotikğin kullanım sürelerinin dağılımı Tablo 4.4'te sunulmuştur.

Hastaların 23'ünde en uzun süre kullanılan antipsikotik klozapin iken, 13 hastada olanzapin, 12 hastada risperidon, 12 hastada paliperidon, 7 hastada BKA, 5 hastada ketiapin, 1 hastada aripiprazol olduğu görülmüştür. Klozapin kullanım süresi ortalama $7,78 \pm 3,76$ yıl, olanzapin kullanım süresi $6,76 \pm 4,71$ yıl, risperidon kullanım süresi $9,33 \pm 3,91$ yıl, paliperidon kullanım süresi $7,16 \pm 3,32$ yıl, BKA kullanım süresi $12,57 \pm 9,10$ yıl, ketiapin kullanım süresi $8,40 \pm 2,30$ yıl, aripiprazol kullanım süresi 3 yıl olarak kaydedilmiştir.

Tablo 4.4. Tüm hastalarda en uzun süre kullanılan antipsikotikğin kullanım süresinin dağılımı

Değişkenler	Tüm Hastalarda	
	Ortalama $\pm$ SS	Median (min-maks)
Klozapin Kullanım Süresi (yıl) (n=23)	7,78 $\pm$ 3,76	8 (3-20)
Olanzapin Kullanım Süresi (yıl) (n=13)	6,76 $\pm$ 4,71	5 (1-18)
Risperidon Kullanım Süresi (yıl) (n=12)	9,33 $\pm$ 3,91	10 (3-15)
Paliperidon Kullanım Süresi (yıl) (n=12)	7,16 $\pm$ 3,32	7 (2-13)
BKA Kullanım Süresi (yıl) (n=7)	12,57 $\pm$ 9,10	9 (5-30)
Ketiapin Kullanım Süresi (yıl) (n=5)	8,40 $\pm$ 2,30	8 (6-12)
Aripiprazol Kullanım Süresi (yıl) (n=1)	3,00	3,00

Klozapin kullanan hastalarda ilaç kombinasyonları Tablo 4.5'te incelenmiştir. Klozapin grubunda hastaların %43,1'i (n=19) monoterapi olarak klozapin kullanırken, %45,5'i (n=20) ikili antipsikotik, %6,9'u (n=3) üçlü antipsikotik, %4,6'sı (n=2) dörtlü antipsikotik tedavisi almaktadır. Klozapinle en sık kombine edilen antipsikotikler ise sırayla depo paliperidon (%25), oral risperidon (%9,1), ketiapin (%9,1), aripiprazoldür (%6,8).

Hastaların en sık kullandıkları ilaç kombinasyonlarını değerlendirildiğinde ise 19 hastanın (%43,1) klozapin, 10 hastanın (%22,7) klozapin+depo paliperidon, 3 hastanın (%6,8) klozapin+risperidon, 2 hastanın (%4,5) klozapin+aripiprazol kullandığı görülmüştür.

Tablo 4.5. Klozapin kullanan hastalarda ilaç kombinasyonlarının dağılımı

Değişkenler	Klozapin Kullanan (n=44)
	n(%)
Sadece Klozapin	19 (43,1)
Depo Paliperidon	10 (22,7)
Risperidon	3 (6,8)
Aripiprazol	2 (4,5)
Olanzapin	1 (2,3)
Amilsüprid/Sülpirid	1 (2,3)
Depo Risperidon	1 (2,3)
Depo Aripiprazol	1 (2,3)
Depo Haloperidol	1 (2,3)
Ketiapin+Amilsüprid/Sülpirid	1 (2,3)
Ketiapin +Risperidon	1 (2,3)
Ketiapin+Paliperidon+Depo Paliperidon	1 (2,3)
Ketiapin+Paliperidon+Diğer İlaç	1 (2,3)
Aripiprazol+Diğer İlaç	1 (2,3)

Klozapin kullanmayan hastalarda ilaç kombinasyonları Tablo 4.6’da incelenmiştir. Klozapin kullanmayan grupta monoterapi alan hasta yoktur. Hastaların %54,7’si ikili antipsikotik alırken, %40,8’i üçlü antipsikotik, %4,6’sı dördü antipsikotik almaktadır. En sık kullanılan kombinasyonlara baktığımızda olanzapin+depo paliperidon kullanım oranı %22,7 (n=10), ketiapin+olanzapin+depo paliperidon kullanım oranı %9,1 (n=4), ketiapin+olanzapin kullanım oranı %6,8 (n=3) olduğu görülmüştür. İlaçların tek tek kullanım oranlarına baktığımızda ise en sık tercih edilen ilaç ketiapin (%63,6), daha sonra sırayla depo paliperidon (%56,8), olanzapin (%56,8) ve risperidon (%20,5) olarak belirlenmiştir.

Tablo 4.6. Klozapin kullanmayan hastalarda ilaç kombinasyonlarının dağılımı

Değişkenler	Klozapin Kullanmayan (n=44)
	n(%)
Olanzapin+Depo Paliperidon	10 (22,7)
Ketiapin+Olanzapin + Depo Paliperidon	4 (9,1)
Ketiapin+ Olanzapin	3 (6,8)
Ketiapin+ Olanzapin+Depo Risperidon	2 (4,5)
Ketiapin+Depo Paliperidon	3 (6,8)
Ketiapin+Depo Paliperidon +Aripiprazol	2 (4,5)
Ketiapin + Depo Paliperidon+Amilsüprid/Sülpirid	2 (4,5)
Ketiapin+Risperidon+ Depo Risperidon	2 (4,5)
Ketiapin+Risperidon+Aripiprazol	2 (4,5)
Ketiapin+Risperidon+Olanzapin	1 (2,3)
Ketiapin+Risperidon+Olanzapin+ Haloperidol	1 (2,3)
Ketiapin+Risperidon+ Depo Paliperidon	1 (2,3)
Ketiapin+Risperidon+Diğer İlaç	1 (2,3)
Ketiapin+ Paliperidon	1 (2,3)
Ketiapin+Amilsüprid/Sülpirid	1 (2,3)
Ketiapin+Olanzapin+ Depo Paliperidon +Amilsüprid/Sülpirid	1 (2,3)
Amilsüprid/Sülpirid+ Depo Aripiprazol	1 (2,3)
Ketiapin+Depo Paliperidon+Diğer İlaç	1 (2,3)
Aripiprazol+Depo Paliperidon	1 (2,3)
Aripiprazol+Depo Risperidon	1 (2,3)
Olanzapin+ Haloperidol	1 (2,3)
Olanzapin+ Depo Haloperidol	1 (2,3)
Olanzapin+Risperidon	1 (2,3)

4.3. ÖLÇEK PUANLARININ KARŞILAŞTIRILMASI

Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (PANSS), Klinik Global İzlenim Ölçeği hastalık şiddeti skoru (CGI-s), Global Değerlendirme Ölçeği (GAS) skorlarının tüm hastalarda ve hasta gruplarındaki dağılımı Tablo 4.7’de verilmiştir.

Klozapin kullanan grupta PANSS pozitif alt ölçek puan ortalaması $8,81 \pm 2,24$ iken diğer grupta $12,75 \pm 5,47$, klozapin grubunda PANSS negatif alt ölçek puan ortalaması $14,61 \pm 5,81$ iken diğer grupta $19,54 \pm 10,28$, klozapin grubunda PANSS genel psikopatoloji alt ölçek puan ortalaması $21,54 \pm 4,03$ iken diğer grupta $26,25 \pm 7,82$, klozapin grubunda PANSS toplam puan ortalaması $44,97 \pm 9,11$ iken diğer grupta $58,54 \pm 18,95$ olarak bulunmuştur. PANSS pozitif, PANSS negatif, PANSS psikopatoloji, PANSS toplam skorları klozapin kullanan hasta grubunda klozapin kullanmayan hasta grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur (p değerleri sırasıyla; $p < 0,001$; $p = 0,026$; $p = 0,002$; $p < 0,001$).

CGI hastalık ölçeği skoru klozapin kullanan hasta grubunda ortalama $3,20 \pm 0,85$ (min=2 maks=5) iken klozapin kullanmayan hasta grubunda ortalama $3,93 \pm 1,16$ (min=2 maks=6) olarak bulunmuştur. Klozapin kullanan hasta grubunda klozapin kullanmayan hasta grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ($p = 0,003$).

Global değerlendirme ölçeği skoru ise klozapin kullanan hasta grubunda ortalama $56,88 \pm 13,20$ (min=25 maks=88) iken klozapin kullanmayan hasta grubunda $42,02 \pm 16,00$ (min=13 maks=81) olarak tespit edilmiştir. GAS ölçek puanı klozapin kullanan hastalarda klozapin kullanmayan hastalara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek tespit edilmiştir ($p < 0,001$).

Tablo 4.7. Klorzapin kullanan ve kullanmayan hastalarda PANSS, CGI hastalık şiddeti skoru ve global değerlendirme ölçeği skorlarının dağılımı

Değişkenler	Tüm Katılımcılar (n=88)	Klorzapin Kullanan (n=44)	Klorzapin Kullanmayan (n=44)	Test Değeri	p
	Ortalama± SS /Median (min-maks)	Ortalama± SS /Median (min-maks)	Ortalama± SS /Median (min-maks)		
PANSS Pozitif	10,78±4,60 9 (7-25)	8,81±2,24 8 (7-16)	12,75±5,47 11 (7-25)	3,944	<0,001*
PANSS Negatif	17,07±8,67 15,5 (7-47)	14,61±5,81 13,5 (7-33)	19,54±10,28 17 (7-47)	2,228	0,026*
PANSS Genel Psikopatoloji	23,89±6,62 21,5 (16-45)	21,54±4,03 21 (16-33)	26,25±7,82 23,5 (17-45)	3,099	0,002*
PANSS Toplam	51,76±16,28 47 (32-113)	44,97±9,11 43,5 (32-66)	58,54±18,95 55 (34-113)	3,570	<0,001*
CGI Hastalık Şiddeti Skoru	3,56±1,08 4 (2-6)	3,20±0,85 3 (2-5)	3,93±1,16 4 (2-6)	2,987	0,003*
Global Değerlendirme Ölçeği	49,45±16,39 54 (13-88)	56,88±13,20 55 (25-88)	42,02±16,00 41 (13-81)	4,752	<0,001**

*: Mann Whitney U Testi

** : Bağımsız Gruplarda T Testi

Klorzapin kullanan hasta grubunda İntihar Davranış Ölçeği skoru ortalama 1,22±1,86 (min=0 maks=6) iken klorzapin kullanmayan grupta 0,93±1,33 (min=0 maks=6) olarak bulunmuştur. Gruplar arasında İDÖ skoru açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p=0,861) (Tablo 4.8).

Klorzapin kullanan hasta grubunda Calgary Depresyon Ölçeği skoru ortalama 2,40±2,83 (min=0 maks=11) iken klorzapin kullanmayan grupta 2,90±4,34 (min=0 maks=21) olarak bulunmuştur. Gruplar arasında CŞDÖ skoru açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p=0,749) (Tablo 4.8).

Tablo 4.8. Klorzapin kullanan ve kullananmayan hastalarda intihar davranış ölçeği ve Calgary depresyon ölçeği skorlarının dağılımı

Değişkenler	Tüm Katılımcılar (n=88)	Klorzapin Kullanan (n=44)	Klorzapin Kullananmayan (n=44)	Test Değeri	p
	Ortalama± SS /Median (min-maks)	Ortalama± SS /Median (min-maks)	Ortalama± SS /Median (min-maks)		
İntihar Davranış Ölçeği	1,07±1,62 0 (0-6)	1,22±1,86 0 (0-6)	0,93±1,33 0 (0-6)	0,175	0,861*
Calgary Depresyon Ölçeği	2,65±3,65 1 (0-21)	2,40±2,83 1 (0-11)	2,90±4,34 1 (0-21)	0,321	0,749*

*: Mann Whitney U Testi

SF-36 Yaşam Kalitesi Ölçeği alt boyutlarına ait skorların tüm hastalarda ve hasta gruplarındaki dağılımı Tablo 4.9'da sunulmuştur.

Klorzapin kullanan hasta grubunda SF-36 Yaşam Kalitesi Ölçeği genel sağlık algısı skoru ortalaması 53,75±20,37, fiziksel işlevsellik skoru ortalaması 79,65±22,08, fiziksel rol sınırlaması skoru ortalaması 89,77±29,68, emosyonel rol sınırlaması skoru ortalaması 68,16±60,09, sosyal işlevsellik skoru ortalaması 65,03±30,57, ağrı skoru ortalaması 97,21±9,85, enerji-canlılık skoru ortalaması 53,18±20,60, ruhsal sağlık skoru ortalaması 66,81±17,94 olarak bulunmuştur. Klorzapin kullananmayan hasta grubunda ise hastalarda genel sağlık algısı skoru ortalaması 51,47±16,26, fiziksel işlevsellik skoru ortalaması 72,72±24,52, fiziksel rol sınırlaması skoru ortalaması 88,63±32,10, emosyonel rol sınırlaması skoru ortalaması 43,17±45,22, sosyal işlevsellik skoru ortalaması 46,87±37,84, ağrı skoru ortalaması 92,44±20,48, enerji-canlılık skoru ortalaması 49,09±19,41, ruhsal sağlık skoru ortalaması 59,29±17,83 olarak bulunmuştur. SF36 genel sağlık algısı, fiziksel işlevsellik, fiziksel rol sınırlamaları, ağrı, enerji-canlılık ve ruhsal sağlık alt boyutlarına ait ölçek skorlarının dağılımı açısından hasta grupları arasında anlamlı fark yoktur ($p>0,05$). SF36 emosyonel rol sınırlamaları ve sosyal işlevsellik alt boyutlarına ait ölçek skorları klorzapin kullanan hasta grubunda klorzapin kullananmayan hasta grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (p değerleri sırasıyla; $p=0,037$; $p=0,017$).

Tablo 4.9. Klozapin kullanan ve kullanmayan hastalarda SF36 ölçeği alt ölçeklerinin değerlendirilmesi

Değişkenler	Tüm Katılımcılar (n=88)	Klozapin Kullanan (n=44)	Klozapin Kullanmayan (n=44)	Test Değeri	p
	Ortalama± SS /Median (min-maks)	Ortalama± SS /Median (min-maks)	Ortalama± SS /Median (min-maks)		
SF36 Genel	52,61±18,36	53,75±20,37	51,47±16,26	0,713	0,476*
Sağlık Algısı	50 (20-90)	57,5 (20-90)	50 (20-85)		
SF36 Fiziksel	76,19±23,46	79,65±22,08	72,72±24,52	1,397	0,163*
İşlevsellik	50 (20-90)	85 (10-100)	80 (5-100)		
SF36 Fiziksel Rol Sınırlamaları	89,20±30,74	89,77±29,68,	88,63±32,10	0,038	0,970*
	100 (0-100)	100 (0-100)	100 (0-100)		
SF36 Emosyonel Rol Sınırlamaları	55,66±54,34	68,16±60,09	43,17±45,22	2,088	0,037*
	66,6 (0-333)	100 (0-333)	33,3 (0-100)		
SF36 Sosyal İşlevsellik	55,95±35,40	65,03±30,57	46,87±37,84	2,396	0,017*
	62,5 (0-100)	75 (12,5-100)	50 (0-100)		
SF36 Ağrı	94,85±16,09	97,21±9,85	92,44±20,48	0,793	0,428*
	100 (20-100)	100 (42,5-100)	100 (20-100)		
SF36 Enerji Canlılık	51,13±20,01	53,18±20,60	49,09±19,41	0,958	0,341**
	50 (0-100)	55 (15-95)	50 (0-100)		
SF36 Ruhsal Sağlık	63,05±18,18	66,81±17,94	59,29±17,83	0,919	0,052**
	64 (20-96)	72 (32-96)	62 (20-88)		

*: Mann Whitney U Testi

**: Bağımsız Gruplarda T Testi

Klozapin kullanan ve kullanmayan hasta gruplarında UKU Yan Etki Değerlendirme Ölçeği alt boyutları ve Anormal İstemsiz Hareketler Ölçeği skorlarının hasta gruplarında dağılımı Tablo 4.10’da verilmiştir.

Klozapin kullanan hastalarda UKU ruhsal yan etkiler alt ölçek puan ortalaması 6,34±5,04, nöroloji yan etkiler alt ölçek puan ortalaması 0,31±0,85, otonomik yan etkiler alt ölçek puan ortalaması 4,31±4,07, diğer yan etkiler alt ölçek puan ortalaması 2,75±3,47 olarak tespit edilmiştir. Klozapin kullanmayan hastalarda ise ortalama skorlar sırasıyla 7,84±5,30, 0,65±1,23, 5,15±4,70, 2,86±3,57 olarak bulunmuştur. Klozapin kullanan ve kullanmayan hasta gruplarında UKU Yan Etki

Değerlendirme Ölçeği alt boyut skorlarının dağılımında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir ($p>0,05$).

Anormal İstemsiz Hareketler Ölçeği (AIMS) skor ortalaması klozapin grubunda $0,00\pm 0,00$ iken diğer grupta $0,45\pm 1,77$ olarak bulunmuştur. İki grup arasında AIMS skorları dağılımında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir ($p>0,05$).

Tablo 4.10. Klozapin kullanan ve kullanmayan hastalarda UKU yan etki alt ölçek puanlarının ve anormal istemsiz hareketler ölçeği puanlarının değerlendirilmesi

Değişkenler	Tüm Katılımcılar (n=88)	Klozapin Kullanan (n=44)	Klozapin Kullanmayan (n=44)	Test Değeri*	p
	Ortalama± SS /Median (min-maks)	Ortalama± SS /Median (min-maks)	Ortalama± SS /Median (min-maks)		
UKU Ruhsal Yan Etkiler Toplam	7,09±5,20 6 (0-22)	6,34±5,04 5,5 (0-19)	7,84±5,30 7 (1-22)	1,423	0,155
UKU Nörolojik Yan Etkiler Toplam	0,48±1,07 0 (0-5)	0,31±0,85 0 (0-3)	0,65±1,23 0 (0-5)	1,370	0,171
UKU Otonomik Yan Etkiler Toplam	4,73±4,39 4 (0-20)	4,31±4,07 3 (0-17)	5,15±4,70 4 (0-20)	0,785	0,433
UKU Diğer Yan Etkiler Toplam	2,80±3,50 2 (0-16)	2,75±3,47 2 (0-16)	2,86±3,57 2 (0-12)	0,091	0,928
Anormal İstemsiz Hareketler Ölçeği	0,22 ±1,26 0 (0-8)	0,00±0,00 0(0-0)	0,45±1,77 0 (0-8)	1,752	0,080

*: Mann Whitney U Testi

Klozapin kullanan ve kullanmayan hasta gruplarında UKU Yan Etki Değerlendirme Ölçeği'ndeki antipsikotik kullanan hastalarda sık görülebilecek yan etkilerin derecelerinin dağılımı Tablo 4.11'de verilmiştir.

Tüm hastalarda halsizlik, kolay yorulma ve duygusal kayıtsızlık yan etki skoru ortanca değeri 1, diğer yan etki skoru ortanca değerleri 0 olarak tespit edilmiştir. Unutkanlık, duygusal kayıtsızlık, rijidite, ağızda kuruluk, bulantı kusma ve poliüri-polidipsi yan etki dereceleri klozapin kullanan hastalarda klozapin kullanmayan hastalara kıyasla daha düşük kaydedilmiştir (p değerleri sırasıyla; $p=0,018$; $p=0,003$; $p=0,042$; $p<0,001$; $p=0,032$; $p=0,004$). Artmış salivasyon yan etki

derecesi klozapin kullanan hastalarda klozapin kullanmayan hastalara kıyasla daha yüksek kaydedilmiştir ($p<0,001$).

Tablo 4.11. Klozapin kullanan ve kullanmayan hastalarda UKU yan etki ölçeğinin değerlendirilmesi

Değişkenler	Tüm Katılımcılar (n=88)	Klozapin Kullanan (n=44)	Klozapin Kullanmayan (n=44)	Test Değeri	p*
	Median (min-maks)	Median (min-maks)	Median (min-maks)		
Konsantrasyon Sorunu	0 (0-3)	0 (0-3)	0 (0-3)	0,351	0,726
Halsizlik, Kolay Yorulma	1 (0-3)	1 (0-3)	1 (0-3)	0,000	1,000
Uyku Hali, Sedasyon	0 (0-3)	0 (0-3)	0 (0-3)	0,563	0,573
Unutkanlık	1 (0-3)	0 (0-3)	1 (0-3)	2,364	0,018
Gerginlik, İç Huzursuzluğu	0 (0-3)	0 (0-3)	0 (0-3)	0,620	0,535
Uyku Süresinde Uzama	0 (0-2)	0 (0-1)	0 (0-2)	0,205	0,838
Uyku Süresinde Azalma	0 (0-2)	0 (0-1)	0 (0-2)	0,479	0,632
Rüya Görmede Artma	0 (0-3)	0 (0-3)	0 (0-3)	0,183	0,855
Duygusal Kayıtsızlık	1 (0-3)	0 (0-3)	1,5 (0-3)	2,976	0,003
Distoni	0 (0-2)	0 (0-2)	0 (0-2)	1,000	0,317
Rijidite	0 (0-3)	0 (0-0)	0 (0-3)	2,035	0,042
Hipokinezi, Akinezi	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0,000	1,000
Hiperkinezi	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0,000	1,000
Tremor	0 (0-3)	0 (0-3)	0 (0-3)	0,075	0,940
Akatizi	0 (0-3)	0 (0-1)	0 (0-3)	1,415	0,157
Parestezi	0 (0-2)	0 (0-2)	0 (0-2)	1,000	0,317
Akomodasyon Bozuklukları	0 (0-3)	0 (0-3)	0 (0-3)	0,034	0,973
Artmış Salivasyon	0 (0-3)	1 (0-3)	0 (0-3)	5,252	<0,001
Ağızda Kuruluk	0 (0-3)	0 (0-3)	0 (0-3)	3,555	<0,001
Bulantı, Kusma	0 (0-2)	0 (0-1)	0 (0-2)	2,147	0,032
Kabızlık	0 (0-3)	0 (0-3)	0 (0-3)	1,056	0,291
İşeme Sorunları	0 (0-3)	0 (0-3)	0 (0-3)	0,010	0,992
Poliüri, Polidipsi	0 (0-3)	0 (0-3)	0 (0-3)	2,846	0,004
Ortostatik Baş Dönmesi	0 (0-3)	0 (0-3)	0 (0-3)	0,273	0,785
Çarpıntı, Taşikardi	0 (0-2)	0 (0-2)	0 (0-2)	0,406	0,685
Terleme Artışı	0 (0-3)	0 (0-3)	0 (0-3)	0,742	0,458
Kiloda Artış	0 (0-3)	0 (0-3)	0 (0-3)	0,954	0,340
Kilo Kaybı	0 (0-3)	0 (0-3)	0 (0-3)	1,342	0,180
Cinsel İstekte Azalma	0 (0-3)	0 (0-3)	0 (0-3)	0,737	0,461
Cinsel İstekte Artış	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0,000	1,000

*: Mann Whitney U Testi

Klozapin kullanan hastalarda ortalama klozapin kullanım süresi $5,95 \pm 3,93$ yıl, maksimum klozapin dozu ortalama $541,86 \pm 180,25$ mg, maksimum dozda klozapin kullanım süresi ortalama $3,16 \pm 3,99$ yıl, şimdiki klozapin kullanım dozu ortalama $470,45 \pm 185,62$ mg, şimdiki klozapin kullanım dozunda kullanım süresi ortalama $3,15 \pm 3,64$ yıl ve klozapin başlanmasına kadar geçen süre $13,83 \pm 9,47$ yıl olarak kaydedilmiştir (Tablo 4.12).

Tablo 4.12. Klozapin kullanan hastalarda tedavi ile ilgili özellikler

Klozapin Kullanan Hastalarda (n=44)	Ortalama$\pm$SS	Ortanca (min-maks)
Klozapin Kullanım Süresi (yıl)	$5,95 \pm 3,93$	5 (0,5-20)
Maksimum Klozapin Dozu (mg)	$541,86 \pm 180,25$	600 (300-900)
Maksimum Dozda Kullanım Süresi (yıl)	$3,16 \pm 3,99$	2 (0,5-20)
Şimdiki Klozapin Kullanım Dozu (mg)	$470,45 \pm 185,62$	400 (300-900)
Şimdiki Klozapin Dozunda Kullanım Süresi (yıl)	$3,15 \pm 3,64$	5 (0,5-20)
Klozapin Başlanmasına Kadar Geçen Süre	$13,83 \pm 9,47$	11 (2-42)

Klozapin kullanan hastalarda klozapin tedavisine 40 hastada (%91,0) TDŞ nedeni ile başlandığı, 2 hastada (%4,5) TDŞ+diğer antipsikotiklere intolerans nedeniyle başlandığı, 2 hastada (%4,5) TDŞ+suisid girişimi nedeniyle başlandığı görülmüştür (Tablo 4.13).

Hastanın klozapin başlanmadan önceki hastane kayıtları ve hasta ile yakınlarından alınan öykülerle birlikte hastanın mevcut durumu değerlendirilmiş klozapin başlandıktan sonra 25 hastanın (%56,8) klozapinden ileri düzeyde fayda gördüğü, 17 hastanın (%38,6) orta düzeyde fayda gördüğü anlaşılmış olup, 2 hasta ile ilgili (%4,5) bilgi elde edilememiştir (Tablo 4.13).

Hasta ve hasta yakınlarına klozapin kullanırken belirtilerdeki iyileşme oranı sorulduğunda 9 hasta (%21,4) %30-60 oranında, 17 hasta (%40,5) %60-90 oranında, 16 hasta ise (%38,1) %90 ve üzeri oranda iyileşme olduğunu belirtmiştir (Tablo 4.13).

Hasta ve yakınlarına klozapinden en çok fayda gördükleri belirtiler sorulduğunda 38 hasta (%90,5) pozitif belirtilerden, 1 hasta (%2,4) negatif belirtilerden bahsetmiş, 3 hasta ise (%7,1) intihar düşünceleri açısından fayda görmüştür (Tablo 4.13).

Tablo 4.13. Klozapin kullanan hastalarda tedavi değerlendirmesi

Klozapin Kullanan Hastalarda (n=44)	n	%
Klozapin Başlama Nedeni		
Tedaviye Dirençli Şizofreni	40	91,0
Tedaviye Dirençli Şizofreni+Diğer Antipsikotiklere İntolerans	2	4,5
Tedaviye Dirençli Şizofreni+Suisid Girişimi	2	4,5
Klozapin Tedavisinden Fayda		
İleri Düzeyde	25	56,8
Orta Düzeyde	17	38,6
Bilgi Yok	2	4,5
Hasta ve Ailesine Göre Klozapinle İyileşme Oranı		
%30-60	9	21,4
%60-90	17	40,5
%90 ve üzeri	16	38,1
Klozapin ile En Çok Fayda Gördüğü Belirti		
Pozitif Belirti	38	90,5
Negatif Belirti	1	2,4
Suisid	3	7,1

Klozapin kullanan hastalarda klozapinin yan etkileri incelendiğinde hastalardan %29,5’inde (n=13) sedasyon, %68,2’sinde (n=30) hipersalivasyon, %43,1’inde kabızlık (n=19), %25,0’ında (n=11) kilo artışı, %20,5’inde (n=9) hipotansiyon görüldüğü belirlenmiştir. Hastaların hiçbirinde nöbet, lökopeni/agranülositoz ve myokardit görülmemiştir (Tablo 4.14).

Tablo 4.14. Klozapin kullanan hastalarda yan etkilerin dağılımı

Klozapin Kullanan Hastalarda (n=44)	n	%
Klozapin Kullanımında Sedasyon		
Var	13	29,5
Yok	31	70,5
Klozapin Kullanımında Hipersalivasyon		
Var	30	68,2
Yok	14	31,8
Klozapin Kullanımında Kabızlık		
Var	19	43,1
Yok	25	56,9
Klozapin Kullanımında Kilo Artışı		
Var	11	25,0
Yok	33	75,0
Klozapin Kullanımında Hipotansiyon		
Var	9	20,5
Yok	35	79,5
Klozapin Kullanımında Nöbet		
Var	0	0,0
Yok	44	100,0
Klozapin Kullanımında Lökopeni/agranülositoz		
Var	0	0,0
Yok	44	100,0
Klozapin Kullanımında Myokardit		
Var	0	0,0
Yok	44	100,0

Klozapin kullanan hastalarda klozapin kullanım öncesi ve sonrasında hastane yatış sayıları Tablo 4.15'te karşılaştırılmıştır. Klozapin kullanım öncesine göre 1, 3 ve 5 yıldaki hastane yatış sayılarının klozapin kullanım sonrasında düştüğü tespit edilmiştir. Fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p değerleri sırasıyla; p=0,045; p=0,017; p=0,003).

Tablo 4.15. Klozapin kullanımı öncesi ve sonrası yatış sayılarının karşılaştırılması

Değişkenler	Klozapin Kullanımı Öncesi	Klozapin Kullanımı Sonrası	Test Değeri	p*
	Ortalama± SS /Median (min-maks)	Ortalama± SS /Median (min-maks)		
1 Yılda Yatış Sayısı	0,95±1,06 1 (0-5)	0,47±0,84 0 (0-3)	2,001	0,045*
3 Yılda Yatış Sayısı	2,51±2,13 2 (0-9)	1,35±1,42 1 (0-4)	2,391	0,017*
5 Yılda Yatış Sayısı	4,33±2,81 4 (0-11)	2,16±2,52 1 (0-11)	2,956	0,003*

*: Wilcoxon Testi

Klozapin kullanan hastaların klozapin kullanımı öncesi ve sonrasındaki suisid girişimleri Tablo 4.16'da karşılaştırılmıştır.

Hastaların 3'ünde klozapin kullanımı öncesinde de sonrasında da suisid girişimi görülürken, 15 hastada klozapin kullanımı öncesinde suisid girişimi olmuş ancak klozapin kullanımıyla birlikte tekrar suisid girişimi olmamıştır. 25 hastada ise hiç suisid girişimi olmamıştır. Klozapin kullanımı ile birlikte suisid girişimi yüzdesi azalmış olsa da klozapin kullanımı öncesi ve sonrasında suisid girişimi sayıları arasında istatistiksel fark bulunmamıştır (p>0,05).

Tablo 4.16. Klozapin kullanımı öncesi ve sonrası Suisid girişimlerinin karşılaştırılması

Değişkenler	Klozapin Kullanımı		Test Değeri	p
	Sonrası Suisid Girişimi			
	Var	Yok		
Klozapin Kullanım Öncesi Suisid Girişimi				
Var	3 (100,0)	15 (37,5)	4,479	0,066*
Yok	0 (0,0)	25 (62,5)		

*: Fisher Exact Testi

Çalışmaya alınan şizofreni hastalarının CGI-s ölçek skorları >3 ve ≤ 3 olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. CGI-s skoru >3 olan grupta ortalama yaş $46,19 \pm 10,28$, çalışan hasta sayısı 2, sistemik hastalık bulunan hasta sayısı 10, klozapin kullanan hasta sayısı 17, ortalama PANSS pozitif puanı 11,5, PANSS negatif puanı 20, PANSS genel psikopatoloji puanı 24, PANSS toplam 57,5, CŞDÖ 1,5, GAS 41, UKU ruhsal yan etkiler 7, UKU nöroloji yan etkiler 0, UKU otonomik yan etkiler 4, UKU diğer yan etkiler 2, klorpromazin eş değer dozu 1000 mg olarak bulunmuştur. CGI-s skoru ≤ 3 olan grupta ise ortalama yaş $40,88 \pm 9,12$, çalışan hasta sayısı 8, sistemik hastalık bulunan hasta sayısı 9, klozapin kullanan hasta sayısı 27, ortalama PANSS pozitif puanı 8, PANSS negatif puanı 11,5, PANSS genel psikopatoloji puanı 20, PANSS toplam 39,5, CŞDÖ 1, GAS 55, UKU ruhsal yan etkiler 5, UKU nöroloji yan etkiler 0, UKU otonomik yan etkiler 3,5, UKU diğer yan etkiler 2, klorpromazin eş değer dozu 775 mg olarak bulunmuştur. CGI-s skoru >3 olan grupta yaş, PANSS pozitif, PANSS negatif, PANSS genel psikopatoloji, PANSS toplam, CŞDÖ ve UKU Ruhsal Yan Etkiler Ölçeği skorları CGI-s skoru ≤ 3 olan gruptan daha yüksek tespit edilmiştir. Fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p değerleri sırasıyla; $p < 0,001$; $p < 0,001$; $p < 0,001$; $p < 0,001$; $p = 0,038$; $p = 0,047$). Global Değerlendirme Ölçeği skoru, klozapin kullanan hasta sayısı, çalışan hasta sayısı CGI-s skoru >3 olan grupta CGI-s skoru ≤ 3 olan gruba göre daha düşük tespit edilmiştir, fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p değerleri sırasıyla $p < 0,001$, $p = 0,010$, $p = 0,043$). Antipsikotiklerin toplam klorpromazin eşdeğer dozu CGI-s skoru >3 olan grupta CGI-s skoru ≤ 3 olan gruba göre istatistiksel anlamlı derecede daha yüksek tespit edilmiştir ($p = 0,008$). UKU nöroloji, otonomik ve diğer yan etkiler alt ölçeklerinde, sistemik hastalık varlığı açısından iki grup arasında istatistiksel fark bulunmamıştır ($p > 0,05$) (Tablo 4.17).

Tablo 4.17. CGI skor gruplarına göre ölçek skorlarının dağılımı

Değişkenler	CGI Skoru >3 (n=46)	CGI Skoru ≤3 (n=42)	Test Değeri	p
	Ortalama±SS/Median (min-maks)	Median (min-maks)		
Yaş	46,19±10,28	40,88±9,12	2,554*	0,012
Çalışma Durumu; n (%)				
Çalışıyor	2 (4,3)	8 (19,0)	4,710**	0,043
Çalışmıyor	44 (95,7)	34 (81,0)		
Sistemik Hastalık; n (%)				
Var	10 (21,7)	9 (21,4)	0,001****	1,000
Yok	36 (78,3)	33 (78,6)		
Klozapin				
Kullanıyor	17 (37,0)	27 (64,3)	6,559**	0,010
Kullanmıyor	29 (63,0)	15 (35,7)		
PANSS Pozitif	11,5 (7-25)	8 (7-16)	4,322*****	<0,001
PANSS Negatif	20 (8-47)	11,5 (7-22)	6,276*****	<0,001
PANSS Genel	24 (18-45)	20 (16-39)	3,907*****	<0,001
Psikopatoloji				
PANSS Toplam	57,5 (41-113)	39,5 (32-64)	6,340*****	<0,001
Calgary Depresyon Ölçeği	1,5 (0-21)	1 (0-10)	2,079*****	0,038
Global Değerlendirme Ölçeği	41 (13-65)	55 (35-88)	5,709*****	<0,001
UKU Ruhsal Yan Etkiler Toplam	7 (1-22)	5 (0-18)	1,989*****	0,047
UKU Nörolojik Yan Etkiler Toplam	0 (0-5)	0 (0-3)	1,347*****	0,178
UKU Otonomik Yan Etkiler Toplam	4 (0-20)	3,5 (0-15)	0,248*****	0,804
UKU Diğer Yan Etkiler Toplam	2 (0-16)	2 (0-12)	0,558*****	0,577
Antipsikotiklerin Toplam Klorpromazin Eşdeğer Dozu (mg)	1000 (300-1925)	775 (300-1965)	2,638*****	0,008

Yaş, çalışma durumu, sistemik hastalık varlığı, klozapin kullanımı ve klorpromazin eş değer dozu ölçümleri ile CGI skoru >3 olan hasta grubuna göre CGI ≤3 olan hasta grubunu tahmin etmek için binary lojistik regresyon modeli kurulmuştur. Model uyumu iyi olarak bulunmuştur (Nagelkarke:0,320). Yaşta 1 birimlik artış CGI skorunun ≤3 olma olasılığını 0,93 kat (p=0,014) artırmaktadır. Kurulan modele göre çalışan hastalarda CGI skorunun ≤3 olma olasılığı 12,56 kat

(p=0,010) artmaktadır. Klorpromazin kullanımı CGI skorunun ≤ 3 olma olasılığını 2,94 kat (p=0,043) kat arttırmaktadır (Tablo 4.18).

Tablo 4.18. Değişkenlerin Binary Lojistik Regresyon Analizi

Model (CGI Hastalık şiddeti >3 olan gruba göre)		Exp (B)	p*	95,0% Güven	
				aralığı Exp için (B)	
				Alt Sınır	Üst Sınır
CGI ≤ 3	Yaş	0,936	0,014	0,887	0,987
	Çalışma Durumu-Çalışıyor	12,562	0,010	1,820	86,685
	Sistemik Hastalık-Var	0,457	0,201	0,138	1,517
	Klorpromazin Kullanıyor	2,941	0,043	1,033	8,377
	Klorpromazin eşdeğer dozu	0,999	0,070	0,997	1,000

*: Binary Logistic Regresyon Analizi

Her iki grup için remisyonda olan hastaların remisyon sürelerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır. Ancak hastaların remisyon süreleri ile ilgili net bir veri elde edilemediği için remisyon süreleri ile ilgili değerlendirme yapılamamıştır.

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda en az beş yıldır şizofreni tanısıyla takip edilen ve üç aydır antipsikotik tedavisi değişmemiş olan, klinik öyküye göre tedaviye dirençli olma kriterlerini karşılayan hastalardan tedavisinde klozapin olanlar ve olmayanlar klinik belirtiler, işlevsellik, ilaç yan etkileri, yaşam kalitesi açısından değerlendirilmiştir. Çalışmaya alınan hastalarda her iki grupta pozitif ve negatif semptomların derecesi, depresif belirtiler ve bunların şiddeti, intihara yönelimlerinin olup olmadığı ve intihar geçmişi, kullanılan antipsikotiklere bağlı yan etkiler değerlendirilmiş; yaş, cinsiyet, mesleki durum, eğitim durumu, medeni durum, sistemik hastalık, mevcut ve geçmiş tedavilerle ilgili özellikler, hastalık süresi, yatış sayısı gibi sosyodemografik ve klinik veriler incelenmiştir.

5.1. SOSYODEMOGRAFİK VERİLERİN TARTIŞILMASI

Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş ortalamaları $43,65 \pm 10,05$ olarak bulunmuştur. Klozapin kullanan grupta yaş ortalaması $42,93 \pm 10,26$ iken, klozapin kullanmayan grupta $44,38 \pm 9,90$ olarak tespit edilmiştir. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p > 0,05$). TDŞ hastalarıyla yapılan 41 çalışmayı temsil eden 44 makalenin incelendiği bir literatür taramasında TDŞ hastalarının yaş ortalaması 39 bulunmuştur (8). 56 TDŞ hastasının değerlendirildiği randomize kontrollü bir çalışmada hastaların yaş ortalamasının 37,3 (105), 42 TDŞ hastasıyla yapılan başka bir çalışmada da hastaların yaş ortalamasının $41,3 \pm 10,0$ olduğu görülmüştür (106).

Cinsiyet dağılımı açısından hastaların 20'sinin (%22,5) kadın, 68'inin (%77,3) erkek olduğu görülmüştür. Gruplardaki cinsiyet dağılımı incelendiğinde ise klozapin tedavisi alan grupta 8'inin kadın (%18,2), 36'sının (81,8) erkek olduğu, diğer grupta ise 12'sinin kadın (%27,3), 32'sinin (72,7) erkek olduğu tespit edilmiştir. Cinsiyet dağılımı açısından iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p > 0,05$). TDŞ hastalarında klozapin ve diğer İKA'ları karşılaştıran bir çalışmada da klozapin grubunun %73'ü erkek, %27'si kadın iken, İKA'ları alan grupta ise %64'ü erkek ve %36'sı kadın olarak tespit edilmiş olup çalışmamızdaki erkek kadın oranıyla benzer bulunmuştur (107). 2014 yılında yapılan bir derleme makalesinde de TDŞ hastalarının %66'sının erkek olduğu görülmüştür (8). Çalışmamızda da erkek oranının fazla olması literatürle uyumludur.

Hastaların yarısından fazlasının bekar (%51,1) veya boşanmış (%29,5) olduğu ve hastalık başlangıç yaşının $23,63 \pm 7,75$ yıl olduğu görülmüştür. Her iki grubun medeni durumları ve hastalık başlangıç yaşı benzer olup istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p > 0,05$). 2014 yılında Pazvantoğlu ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada çalışmamızla uyumlu olarak hastalık başlangıç yaşı $22,11 \pm 7,00$ bulunmuş, hastaların %72,8'inin bekar olduğu tespit edilmiştir (108). 2014 yılında Kennedy ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da TDŞ hastalarının hastalık başlangıç yaş ortalaması 22 olarak bulunmuştur (8). Mevcut bulgular değerlendirildiğinde; hastalığın genç yetişkinlikte başlayıp (20-30 yaş), yıkım ile seyretmesi ile de bağlantılı olarak, sosyal ve kişiler arası ilişkilerde sorunlara yol açıp düşük evlilik oranlarına sebep olduğu söylenebilir.

Hastaların eğitim durumları incelendiğinde 3'ünün (%3,4) okuma yazma bildiği ancak hiç örgün eğitim almadığı, 35'inin (%39,8) ilkokul mezunu, 21'inin (%23,9) ortaokul mezunu, 16'sının (%18,2) lise mezunu, 13'ünün (%14,8) üniversite mezunu olduğu görülmüştür. Ortalama eğitim süresi ise $8,64 \pm 4,40$ yıl olarak bulunmuştur. Klorapin kullanan ve kullanmayan grupta eğitim durumu ve süresi benzer olup, fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p > 0,05$). TÜİK 2022 verilerinde Türkiye'de yükseköğretim mezunu olanların toplumdaki oranının %23,9 ve ortalama eğitim süresinin 9,2 yıl olduğu belirtilmiştir. Çalışmamızda hastaların eğitim düzeylerinin Türkiye ortalamasına göre düşük olması literatür ile uyumlu bulunmuştur. 2020 yılında Dickson ve arkadaşları tarafından yapılan şizofreni ve akademik başarıyı inceleyen meta-analizde de şizofreni hastalarının üniversiteye girme olasılıklarının daha düşük olduğu bildirilmiştir (109). Eğitim seviyesinin hastalıktan olumsuz etkilenmesinin hastalığın premorbid dönemiyle ilgili olabileceği düşünülmektedir.

Klorapinin istihdam üzerindeki etkisini araştıran çalışmalarda klorapinin TDŞ hastalarında istihdamı arttırdığı saptanmıştır. Kaneda ve arkadaşları tarafından 2010 yılında yapılan çalışmada tedaviye dirençli 59 şizofreni ve şizoaffektif bozukluk hastasında klorapin tedavisi sonrası 12 aylık takipte %20,3 olan istihdam oranının %50,8'e yükseldiği görülmüştür (110). Bizim çalışmamızda hastaların mesleki durumlarına bakıldığında çalışmayanların oranı %88,6 ($n=78$) olarak bulunmuştur. Klorapin grubunda bu oran %90,9 ($n=40$) iken klorapin kullanmayan

grupta %86,4'tür (n=38). Literatürün aksine iki grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$). Toplam çalışma süresi ise ortalama $10,96\pm 9,70$ yıl iken, klorapin kullanan grupta $10,60\pm 8,42$ yıl, klorapin kullanmayan grupta $11,31\pm 10,95$ yıldır. Çalışmamama süresi ise ortalama $9,39\pm 8,33$ yıl, klorapin kullanan grupta $8,73\pm 8,55$ yıl, klorapin kullanmayan grupta ise $10,09\pm 8,16$ yıldır. Klorapin kullanan ve kullanmayan hastalarda çalışma ve çalışmama süreleri açısından da istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$). 2019 yılında Correll ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada TDŞ hastalarında işsizlik oranı %74,5 iken dirençli olmayan grupta %45,1 olarak bulunmuştur (111). Çalışmamızda TDŞ hastalarında çalışmama oranının yüksek olması literatürle uyumludur. Bu duruma sebep olarak süregelen bir hastalık olan ve mesleki işlevselliği bozup yeti yitimine sebep olan şizofreninin, tedaviye direnç gelişimiyle birlikte işlevsellikte bozulmayı daha da arttırdığı söylenebilir.

Şizofreni hastalarında sigara içme oranı genel popülasyonla karşılaştırdığımızda daha yüksektir. 2014 yılında yapılan bir çalışmada genel popülasyonda oran %21 iken TDŞ hastalarında %55-65 arasında bulunmuştur (8). Çalışmamızdaki hastaları sigara kullanımı açısından değerlendirdiğimizde hastaların ise 63'ünün (%71,6) sigara kullandığı görülmüştür. Klorapin kullanan grupta 35 kişi (%79,5), klorapin kullanmayan grupta 28 (%63,6) kişi olarak belirlenmiştir. Klorapin grubunda sigara içen sayısı daha fazla olsa da istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0,05$). 2019 TÜİK verilerine göre Türkiye'de sigara içme oranı %28 bulunmuştur. 2005 yılında Leon ve arkadaşları tarafından yapılan meta-analiz çalışmasında da şizofreni hastalarında sigara içme davranışının ülkeden bağımsız olarak genel popülasyondan yüksek olduğu bulunmuştur (112). Çalışmamızda şizofreni hastalarında sigara içme oranının genel popülasyona göre daha yüksek olması literatürle uyumludur. Şizofreni hastalarında self medikasyon amacıyla sigara içme oranının arttığı düşünülmektedir (113).

Hastaların 19'unda (%21,6), klorapin kullanan hastaların 8'inde (%18,2), klorapin kullanmayan hastaların 11'inde (%25) ek sistemik hastalık olduğu görülmüştür. En sık fiziksel ek hastalık diyabetes mellitus olarak bulunmuştur. Klorapin grubunda 3 hastada, klorapin kullanmayan grupta 8 hastada diyabetes mellitus görülmüştür. Her iki grup arasında sistemik hastalık eş tanısı açısından

istatistiksel anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$). Hert ve arkadaşları tarafından yapılan bir derlemede diyabetes mellitusla en çok ilişkili olan antipsikotikler klozapin ve olanzapin olarak bildirilse de bizim çalışmamızda klozapin kullanmayan grupta daha fazla hastada diyabetes mellitus görülmüştür (114). Bu durumun klozapin kullanan hastalarda antipsikotik polifarmasisinin daha az olmasına bağlı olarak metabolik yan etki maruziyetinin daha düşük olması ile ilgili olabileceği düşünülmektedir.

Çalışmamıza katılan tüm katılımcıların 29'unda (%33,0), klozapin kullanan grubun 13'ünde (%29,5), klozapin kullanmayan grubun 16'sında (%36,4) ailede psikiyatrik hastalık öyküsünün olduğu, psikiyatrik hastalık görülen yakınların %67,9'unun birinci derece yakınlarında olduğu tespit edilmiştir. En sık görülen psikiyatrik hastalık ise %71,4 oranıyla psikotik bozukluklardır. Çalışmamızda bulunan ailede psikiyatrik hastalık görülme oranındaki yükseklik şizofrenide genetik yatkınlığın rolünü yansıtan literatürle uyumlu bulunmuştur (37).

5.2. KLİNİK VERİLER VE ÖLÇEK PUANLARININ TARTIŞILMASI

Hastaların 42'sine (%50,6) geçmişte EKT tedavisi uygulandığı, bunlardan 24'ünün (%55,8) klozapin kullanan grupta, 18'inin (%45) ise diğer grupta olduğu görülmüştür. Klozapin kullananlarda EKT oranı daha yüksek olsa da fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0,05$). Chan ve arkadaşlarının 2019 yılında yaptığı çalışmada aralarında klozapine de yanıt vermeyen 19 hastanın bulunduğu 50 TDŞ hastasına EKT tedavisi uygulandıktan sonra hastaların %50'sinde tedavi yanıtı gözlenmiştir (115). Klozapine dirençli ya da kısmen yanıt veren TDŞ hastalarına mevcut tedaviye EKT'nin eklendiği bir başka çalışmada da hastaların %50'sinde tedaviye yanıt alınmıştır (116). EKT ve antipsikotik kombinasyonu tedaviye yeterli yanıt vermeyen hastalarda güçlendirme amaçlı sıkça kullanılan bir seçenektir (117).

Hastalık sürelerine baktığımızda klozapin kullanan hastaların ortalama hastalık süresinin $19,79\pm10,40$ yıl olduğu, klozapin kullanmayan grupta ise ortalama hastalık süresinin $20,12\pm10,14$ yıl olduğu görülmüştür. Hastalık süresi açısından iki grup arasında istatistiksel fark yoktur ($p>0,05$). Gürcan ve arkadaşlarının 2021 yılında ülkemizde yaptığı çalışmada da 122 klozapin kullanan şizofreni hastasının ortalama hastalık süresinin 19.61 ± 8.84 olduğu görülmüştür

(118). Hastaların ortalama hastalık süresinin literatürle uyumlu olduğu görülmektedir.

Psikotik belirtilerin başlangıç yaşının tüm hastalarda ortalama $23,63 \pm 7,75$ iken klozapin kullanan grupta ortalama $23,46 \pm 7,60$ yıl olduğu, klozapin kullanmayan grupta ortalama $23,80 \pm 8,00$ yıl olduğu görülmüştür. Psikotik belirtilerin başlangıç yaşı açısından hasta grupları arasında istatistiksel fark yoktur. Çalışmamız TDŞ hastalarındaki ortalama hastalık başlangıç yaşını 22 olarak bulan literatür ile uyumludur (8).

Çalışmamızdaki klozapin kullanan ve kullanmayan TDŞ hastaları arasında yaş, cinsiyet, medeni durumu, eğitim durumu, eğitim süresi, çalışma durumu, psikotik belirtilerin başlangıç yaşı ve hastalık süresi açısından istatistiksel farklılık bulunmamıştır . Bu durum iki grubun karşılaştırılabilirliğini desteklemektedir.

Her iki grup için antipsikotiklerin toplam klorpromazin eşdeğer dozuna bakıldığında ise klozapin grubunda 300 ila 1925 mg arasında dağılım gösterdiği ve ortalama değerin $761,59 \pm 389,05$ olduğu, klozapin kullanmayan grupta ise 450 ila 1965 mg arasında dağılım gösterdiği ve ortalama değerin $1070,79 \pm 333,73$ mg olduğu bulunmuştur. Klozapin dışı grupta antipsikotik klorpromazin eşdeğer dozu daha yüksek bulunmuştur ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır. Çalışmamıza benzer sonuçlar 2016 yılında Siskind ve arkadaşları tarafından yapılan meta-analizde de bulunmuştur. TDŞ'li hastalarda klozapin kullananlar ile birinci veya ikinci kuşak antipsikotik kullanan hastaların hem klorpromazin hem de olanzapin eşdeğer dozları karşılaştırılmış, klozapin alan hastaların önemli ölçüde daha düşük doz ilaç aldığı tespit edilmiştir (12). 2016 yılında Lasevoli ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da tedaviye dirençli hastaların büyük bölümünde klozapine başlanmadan önce antipsikotik polifarmasisinin ve yüksek doz antipsikotik kullanımının belirgin olduğu aktarılmıştır. Yine aynı çalışmada şizofreni hastalarında antipsikotik polifarmasisi ve buna bağlı oluşan yüksek doz ilaç kullanımının, monoterapidenden ya da standart doz uygulamasından daha etkili olmadığı belirtilmiştir (7). Ochi ve arkadaşlarının 2022 yılında yaptığı klozapin kullanan TDŞ hastalarını klozapin kullanmayan TDŞ hastaları ile karşılaştıran çalışmada da klozapin kullanan TDŞ hastalarında antipsikotik klorpromazin eşdeğer dozu daha düşük olarak bulunmuştur (19). Akamine ve arkadaşlarının 2021 yılında yaptığı TDŞ hastalarında klozapin tedavisi

öncesi ve sonrası toplam klorpromazin eşdeğer dozu hesaplanmış ve klozapin tedavisi sonrası 6. ve 12. aylarda klozapin tedavisi öncesine göre klorpromazin eşdeğer dozu önemli ölçüde azalmıştır (119). Bulgularımız literatürle uyumlu olarak TDŞ hastalarında klozapin kullanımının daha düşük doz antipsikotik kullanımıyla sonuçlandığını göstermektedir.

Çoklu antipsikotik kullanımı TDŞ'li hastalarda dirençli olmayan gruba göre daha sık tercih edilmektedir (111). Klozapin kullanan hastalarda polifarmasinin klozapin kullanmayan hastalara göre daha az olacağı düşünülmektedir. Bunun için hastaların kullandığı antipsikotik sayısını değerlendirdiğimizde ortalama sayı klozapin kullanan grup için $1,70 \pm 0,73$ iken, klozapin kullanmayan grupta $2,43 \pm 0,54$ olarak bulunmuştur. Klozapin kullanan grupta antipsikotik sayısı daha düşüktür ve fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0,001$). Çalışmamızı destekler nitelikte 51 TDŞ hastasının klozapin tedavisi öncesi ve sonrasını karşılaştıran bir çalışmada klozapin tedavisine geçilmesinden 6 ay sonra ortalama antipsikotik sayısında anlamlı azalma olmuştur. Ayrıca antipsikotik monoterapi oranı da klozapine geçildikten sonra %24'ten %90'a yükselmiştir (119). Sonuçlarımız literatürle uyumlu şekilde TDŞ'de klozapinin polifarmasiyi azaltmadaki etkinliğini destekler niteliktedir.

Her iki grup için ilaç kombinasyonlarının dağılımını incelendiğinde klozapin grubunda hastaların %43,1'i ($n=19$) monoterapi olarak klozapin kullanırken, %45,5'inin ($n=20$) ikili antipsikotik, %6,9'unun ($n=3$) üçlü antipsikotik, %4,6'sının ($n=2$) dördü antipsikotik tedavisi aldığı görülmüştür. Klozapin kullanmayan grupta ise hiçbir hasta monoterapi almamaktadır. Bu grupta hastaların %54,7'si ($n=24$) ikili antipsikotik alırken, %40,8'i ($n=18$) üçlü antipsikotik, %4,6'sı ($n=2$) dördü antipsikotik almaktadır. Tüm hastalar içinde en sık uygulanan tedavi rejimi 19 hastada uygulanan (%21,5) klozapin monoterapisidir. Hastaların %69,4'ü İKA+İKA kombinasyon tedavisi, %21,4'ü İKA monoterapi (klozapin), %9,1'i İKA+BKA kombinasyon tedavisi almaktadır. Çalışmamıza benzer şekilde Ochi ve arkadaşlarının 2022'de yaptığı çalışmada da klozapin kullanan TDŞ'li hastalarda, klozapin kullanmayan TDŞ olan ve dirençli olmayan şizofreni hastalarına göre antipsikotik monoterapi oranı anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (19). 2019 yılında yapılan bir çalışmada da psikiyatristler takip ettikleri TDŞ hastalarının %49,5'inin antipsikotik monoterapi, %49,7'sinin kombinasyon tedavisi aldığını,

monoterapi alan hastaların %25,2'sinin BKA, %73,9'unun İKA olduğunu belirtmişlerdir. Aynı çalışmada kombinasyon tedavisi alanların da %12,2'sinin en az iki BKA antipsikotik, %45,7'sinin en az iki İKA, %40,9'unun da BKA, İKA kombinasyonu ile tedavi edildiğini aktarmışlardır. Çalışmamızda olduğu gibi bu çalışmada da tüm hastalar içinde en sık uygulanan tedavi rejimi ise hastaların %15,9'unda uygulanan klorzapin monoterapisi olmuştur (111).

Klorzapin kullanan hastalarda en sık görülen kombinasyonları incelediğimizde %43,1'i sadece klorzapin kullanırken, %22,7'si klorzapin+depo paliperidon, %6,8'i klorzapin+risperidon, %4,5 klorzapin+aripirazol kullanmaktadır. Klorzapin kullanmayan gruptaki en sık kombinasyonlar ise %22,7'sinde olanzapin+depo paliperidon, %9,1'inde ketiapin+olanzapin+depo paliperidon, %6,8'inde ketiapin+olanzapin kullanımı olduğu görülmüştür.

Tüm hastalarda klorzapin dışında en sık tercih edilen antipsikotikler sırayla uzun etkili depo paliperidon (%40,9), ketiapin (%36,4), olanzapin (%29,5), risperidon (%14,8), aripirazol (%10,2) olmuştur. Klorzapinle en sık kombine edilen antipsikotikler ise sırayla depo paliperidon (%25), oral risperidon (%9,1), ketiapin (%9,1), aripirazol (%6,8) olarak belirlenmiştir. Klorzapin kullanmayan hastalarda en sık tercih edilen antipsikotikler sırayla ketiapin (%63,6), depo paliperidon (%56,8), olanzapin (%56,8), risperidon (%20,5) olmuştur. Bir derleme makalesinde de TDŞ hastalarda antipsikotik olarak klorzapin, olanzapin, risperidon, haloperidolün tercih edildiği, ayrıca bilişsel davranışçı terapi ve elektrokonvülsif terapinin tercih edildiği belirtilmektedir (8). Hastaların %52,3'ünde uzun etkili depo antipsikotik kullanımı vardır. En sık tercih edilen uzun etkili depo antipsikotik paliperidon depo (%40,9), daha sonra da risperidon depo (%6,8) olmuştur. 2013 yılında şizofreni hastalarında uzun etkili antipsikotiklerle oral antipsikotiklerin karşılaştırıldığı meta-analiz çalışmasında uzun etkili depo antipsikotiklerin hastaneye yatış sayısını azaltmada ve hastaneye yatışı önlemede oral antipsikotiklere üstün olduğu bulunmuştur (120). Tüm hastalarda depo antipsikotik ilaç kullanımının yüksek olmasının literatürde belirtilen sonuç ile ilgili olabileceği düşünülmektedir. 2022 yılında şizofreni hastalarıyla yapılan bir çalışmada da uzun etkili depo kullanan hastaların kullandıkları ilaçlar değerlendirildiğinde hastaların %69,9'unun paliperidon palmitat, %14,6'sının aripirazol monohidrat, %4,9'unun risperidon, %9,8'inin de birinci

kuşak depo antipsikotikler olduğu görülmüştür (121). En sık tercih edilen depo antipsikotiğin paliperidon olması literatürle uyumludur. Klozapin kullanmayan grupta olanzapin, ketiapin ve depo paliperidon klozapin grubundan daha fazla tercih edilmiştir, fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p değerleri sırasıyla; $p<0,001$; $p<0,001$; $p=0,002$). Literatürü ve çalışmamızı değerlendirdiğimizde antipsikotik seçiminde farklılıklar olduğunu görmekteyiz. Bunun çalışmanın yapıldığı klinik ve klinisyenin tercihine bağlı olabileceği düşünüldüğünden bu konuda yorum yapabilmek için çok merkezli ve büyük örneklemlili çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünülmektedir.

Hastaların toplam hastaneye yatış sayıları incelendiğinde ise klozapin kullanan grupta yatış sayısının 1 ila 49 arasında dağılım gösterdiği ve ortalama değerin $9,54\pm7,92$ olduğu, diğer grupta ise 1 ila 46 arasında dağılım gösterdiği ve ortalama değerin $7,72\pm8,41$ olduğu görülmüştür. Her iki grubun yatış sayısı ise 1 ila 49 arasında dağılım gösterip, ortalama değeri $8,67 \pm 8,16$ olarak bulunmuştur. Klozapin kullanan grupta diğer İKA kullanan gruba göre yatış sayısı daha fazla olsa da fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. Bu durumun klozapin kullanan hasta grubunda klozapin tedavisine hemen geçilmemesi ve klozapin tedavisinden önce olan yüksek yatış sayısı ile ilgili olduğu düşünülmektedir. 2019 yılında Correll ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 322 TDŞ hastanın ortalama yatış sayısı bizim çalışmamıza benzer şekilde 7,2 olarak bulunmuştur (111). 2019 yılında şizofreni hastalarında klozapin ve klozapin dışı oral İKA'leri hastaneye yatış riski açısından karşılaştıran meta-analiz çalışmasında, klozapin kullanan hastaların daha yüksek hastalık şiddetine sahip olmasına rağmen, 12. ve 24. aylarda önemli oranda daha düşük hastaneye yatış riski ile ilişkili olduğu, ancak 6. ayda böyle bir farkın olmadığı bulunmuştur (20). 2010 yılında yapılan klozapin öncesi ve sonrası hastaneye yatış oranlarındaki değişiklikleri araştıran bir diğer çalışmada da klozapin öncesi ortalama hastaneye yatış sayısı 3,4 olarak bulunmuşken, klozapin sonrası ise bu sayı 0,92'ye düşmüştür. Hastaneye yatış oranı da %45,8 azalmıştır. Hem toplam yatış sayısı hem de yatış oranındaki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,01$) (122). 2000 yılında yapılan bir başka çalışmada da klozapin tedavisi alan hastalarda bir yıl içerisinde daha az nüks ve hastaneye yatış olduğu belirlenmiştir (123). 1992 yılında yapılan TDŞ hastalarında klozapin tedavisi öncesi ve sonrası 6 aylık dönemde

hastaların yatış sayısı ve yatış sürelerini karşılaştıran bir çalışmada da, klozapin tedavisi sonrası hem yatış sayısı hem yatış gününde azalma olduğu bulunmuştur (124).

Bizim çalışmamızda da literatüre benzer şekilde klozapin kullanan hastaların olduğu grubu klozapin kullanımı öncesi ve sonrası yatış sayısı açısından değerlendirdiğimizde, klozapin kullanımı öncesi 1 yılda ortalama yatış sayısı $0,95 \pm 1,06$ iken klozapin başladıktan sonra ki 1 yılda ortalama yatış sayısı $0,47 \pm 0,84$ olarak bulunmuştur. Klozapin öncesi 3 yılda ki ortalama yatış sayısı $2,51 \pm 2,13$ iken klozapin sonrası 3 yılda ortalama yatış sayısı $1,35 \pm 1,42$ olarak bulunmuştur. Klozapin başlanmadan önceki 5 yıl içindeki ortalama yatış sayısı $4,44 \pm 2,81$ iken klozapin başladıktan sonra ki 5 yılda ortalama yatış sayısı $2,16 \pm 2,52$ olarak bulunmuştur. Hastaların klozapin tedavisi öncesine göre klozapin tedavisi sonrası ortalama yatış sayıları 1,3 ve 5 yıl içinde azalmıştır ve her üçü için de fark istatistiksel olarak anlamlıdır. (p değerleri sırasıyla; $p=0,045$; $p=0,017$; $p=0,003$). Bulgularımız ve literatürü değerlendirdiğimizde klozapinin TDŞ hastalarında hastaneye yatış sayısını azalttığı yönünde yorumlanabilir.

Şizofreni hastalarında depresyon görülme prevalansı %7 ila %75 arasında değişmektedir (125). Depresif belirtiler hastalarda yaşam kalitesini düşürmekte, psikotik nüks oranını ve yatış sayısını arttırmaktadır (13). Biz de çalışmamızda hastaların Calgary Şizofrenide Depresyon Ölçeği ile depresif belirtilerini değerlendirdiğimizde CŞDÖ puan ortalaması $2,65 \pm 3,65$ olarak bulunmuştur. Klozapin kullanan grupta $2,40 \pm 2,83$ iken, kullanmayan grupta ortalama $2,90 \pm 4,34$ 'tür. Klozapin kullanan grupta CŞDÖ puanı daha yüksek olsa da fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,749$).

Mevcut kullanılan antipsikotiğe ek olarak antidepresan kullanımı değerlendirildiğinde ise hastaların 33'ünde (%37,5) antidepresan kullanımı olduğu, 21'inin (%47,7) klozapin kullanan grupta, 12'sinin (%27,3) ise diğer grupta olduğu görülmüştür. En sık kullanılan antidepresan grubu %57,6 oranla (klozapin grubunda %42,9, diğer grupta %83,3) seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI), ikinci en sık tercih edilen (%21,2) antidepresan grubu ise seçici serotonin noradrenalin geri alım inhibitörleri (SNRI) olmuştur. Klozapin kullanan hastalarda antidepresan kullanım oranı klozapin kullanmayan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı

düzeyde yüksek bulunmuştur ($p=0,048$). Çalışmamızın aksine 2021 yılında Akamine ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 51 TDŞ tanılı hastada klozapin tedavisine geçildikten sonra 6. ve 12. ayda yapılan değerlendirmede klozapin kullanımı öncesine göre kullanılan antidepresan sayısının önemli ölçüde azaldığı bulunmuştur (119). Çalışmamızda klozapin kullanan hastalar literatürün aksine daha fazla antidepresan kullanım oranına sahiptir. Bu sonuç, kliniğimizde hastalara antidepresan ilaç başlanırken bunun mevcut depresyonu tedavi etmekten ziyade TDŞ tedavisinde güçlendirme tedavisi olarak eklendiği yönünde bir eğilim olabileceği düşüncesini ortaya çıkarmıştır.

Genel popülasyonla karşılaştırdığımız zaman şizofreni hastalarında ölüm oranı genel popülasyonun iki katından fazladır. Ekonomik problemler, kişisel ihmal ve artmış intiharlara bağlı olarak yaşam beklentisi 12-15 yıl daha kısadır (8). Şizofreni hastalarındaki ölümlerin yaklaşık %7'si intihara bağlı olmaktadır (15). TDŞ hastalarında ise dirençli pozitif ve negatif belirtiler, depresyon ve umutsuzluk intihar riskini daha da arttırmaktadır (126). Biz de çalışmamızda hastaları intihar girişimi sayısı açısından değerlendirdiğimizde klozapin kullanan hastaların intihar girişimi sayısının 0 ile 5 arasında dağılım gösterdiği ve ortalama $1,00 \pm 1,47$ olduğu, klozapin kullanmayan grupta ise 0 ile 4 arasında dağılım gösterdiği ve ortalama $0,46 \pm 0,90$ olduğu görülmektedir. Klozapin kullanan hastaların %43,2'sinde ($n=19$), klozapin kullanmayanların ise %27,3'ünde ($n=12$) geçmişte en az bir kez intihar girişimi öyküsü bulunmaktadır. İki grup arasında intihar girişiminde bulunan hasta sayısı ve intihar girişimi sayısı açısından fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. Çalışmadaki tüm hastaları değerlendirdiğimizde ise %35,2'sinde ($n=31$) intihar öyküsü olduğu saptanmıştır. TDŞ tanılı 408 hastanın değerlendirildiği meta-analizde de hastaların %37,5'inde en az bir kez intihar öyküsü olduğu bildirilmiştir (127). Çalışmamızdaki intihar oranı literatürle uyumludur.

İki grubun İDÖ puanlarını karşılaştırdığımızda ise klozapin kullanan grupta ortalama $1,22 \pm 1,86$ iken klozapin kullanmayan grupta $0,93 \pm 1,33$ olarak gelmiştir. İki grup arasında fark istatistiksel açıdan anlamlı değildir ($p=0,861$).

Klozapin grubunu klozapin kullanımı öncesi ve sonrası intihar girişimi açısından incelediğimizde 25 hastada hiç intihar girişimi öyküsüne rastlanmamıştır. Hastaların 3'ünde hem klozapin kullanımı öncesinde hem de sonrasında intihar

girişimi bulunmaktadır. Klozapin kullanımı öncesi intihar girişimi olan 15 hastanın ise klozapin kullanımı sonrasında intihar girişimi olmamıştır. Klozapin kullanımı öncesi ve sonrasında intihar girişiminde bulunan hasta sayısı açısından fark istatistiksel olarak anlamlı değildir, ancak intihar girişiminde bulunan hastaların yüzdesi azalmıştır. Klozapin kullanan grupta klozapin başlamadan önce hastaların %40,9’unda intihar girişimi varken klozapin kullanımı ile birlikte %6,8’e düşmüştür. 2005 yılında yapılan altı çalışmayı içeren meta-analizde klozapin tedavisinin daha düşük intihar girişimi ve tamamlanmış intihar oranları ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Ayrıca klozapin dışı antipsikotiklerle tedavi edilen şizofreni hastalarında intihar oranı yıllık ortalama %0,193 iken klozapin kullanımı ile bu oranın %0,081’ e düştüğü görülmüştür (15). Yüz seksen dört TDŞ hastasının intihar girişimi açısından değerlendirildiği bir başka çalışmada da TDŞ hastaların 88’ine klozapin tedavisi verilmiştir. Hastalar altı ay ile yedi yıl arasında değişen sürelerde ileriye dönük olarak değerlendirilmiştir. Takipte TDŞ hastaların klozapin tedavisi alanlarında belirgin şekilde daha az intihar eğilimi görülmüştür (128). Tedaviye dirençli 295 şizofreni hastasının retrospektif olarak değerlendirildiği başka bir çalışmada da klozapinin intihar eğilimini azalttığı bulunmuştur. Ayrıca klozapinin intihar dürtülerini önlemede diğer antipsikotiklerden üstün olduğu tespit edilmiştir (129). Daha önce intihar girişimi veya mevcut intihar düşüncesi nedeniyle intihar riski yüksek olan 980 şizofreni veya şizoafektif tanılı hastada klozapin ve olanzapinin 2 yıllık takipte intihar davranışı üzerindeki etkisini karşılaştıran uluslararası, çok merkezli bir çalışmada da, klozapin kullanan hastalarda olanzapin kullananlara göre anlamlı ölçüde daha az intihar davranışı görülmüştür (130). Bizim çalışmamızda iki grup arasında İDÖ puanları açısından ve klozapin grubunda klozapin öncesi ve sonrasında intihar girişiminde bulunan hasta sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmasa da literatürde birçok çalışmada klozapinin antisüisidal etkinliğinden bahsedilmiştir. Ayrıca istatistiksel anlamlı olmasa da klozapin kullanan hastalarda klozapin kullanımı öncesine göre sonrasında intihar girişiminde bulunan hasta sayısı azalmıştır. Örneklem sayısının az olmasının bu duruma yol açtığı düşünülmektedir.

Hasta ve yakınlarına hastalık başlangıcından beri kullandığı antipsikotik ilaçlardan en fazla fayda gördüğü antipsikotik ilaç sorulduğundan tüm hastalar içinde

en çok fayda görülen ilaç %40,9 ile klozapin olarak belirlenmiştir. Klozapin kullanan hasta grubunda hastaların 35'i (%79,5) en çok klozapinden, 2 hasta (%4,5) diğer İKA'dan, 3 hasta (%6,8) BKA'dan fayda gördüğünü belirtmiş; diğer grupta 18 hasta (%40,9) diğer İKA'dan, 1 hasta klozapinden fayda gördüğünü, 25 hasta ise (%56,8) fayda gördüğü ilaç olmadığını belirtmiştir. Hasta ve yakınlarına klozapinle iyileşme oranı sorulduğunda ise hastaların %38,1'i; %90 ve üzerinde fayda gördüğünü, %40,5'i ise %60-90 arasında fayda gördüğünü, %21,4'ü %30-60 arası fayda gördüğünü belirtmiştir. 2015 yılında Çin'de yapılan şizofrenide klozapin ve tedavi memnuniyetini inceleyen çalışmada ise çalışmamızın aksine klozapin kullanan hastaların aileleri tedaviden daha düşük memnuniyete sahip olarak bulunmuştur. Ancak bu durum klozapin kullanan hastaların dirençli hastalar olmasına, daha yüksek hastalık şiddetine sahip olmalarına atfedilmiştir (131). Çalışmamızda ise her iki grup da TDS hastalardan oluştuğu için sonucun literatürden farklı olarak bulunmuş olabileceği düşünülmektedir. Çalışmamızla benzer bulgulara sahip başka bir çalışmada ise TDS hastalarına klozapin veya diğer İKA'lardan biri verilmiş, hem 12 haftalık hem de 52 haftalık takip değerlendirmelerinde, hastaların ruhsal sağlıklarından memnuniyetleri katılımcı memnuniyet anketi ile niceliksel olarak değerlendirilmiş, klozapin alanlarda 12. haftada memnuniyet oranı önemli ölçüde daha yüksek çıkmıştır (107).

Çalışmamızdaki tüm hasta gruplarında en uzun süre kullanılan antipsikotikler sırayla % 30,3 ile klozapin, %19,7 ile olanzapin, %15,8 ile risperidon ve aripiprazol olarak belirlenmiştir. Yapılan bir çalışmada TDS tanılı 67 hastaya klozapin başlandıktan sonraki 3 aylık takipte hastaların %10'dan azının (5 hasta) tedaviyi bıraktığı görülmüştür. Bu durumun da hastalar tarafından klozapinin kabul edilme oranının yüksekliğini yansıttığı şeklinde yorumlanmıştır (132). Başka bir çalışmada stabil olarak klozapin tedavisi alan 130 hastanın klozapin tedavisine olan subjektif tepkisini değerlendirmek amacıyla 37 maddelik bir anket çalışması yapılmış; hastaların çoğu yaşam kalitelerinde, tedaviye uyumlarında, memnuniyet düzeylerinde, düşüncelerinde iyileşme bildirmiştir (133). Bu durum TDS hastalarında klozapin yan etkileri olmasına rağmen dirençli hastalarda memnuniyet oranı yüksek bir antipsikotik olmasına ve bu nedenle hastalar tarafından uzun yıllar kullanılmasına bağlanabilir.

Hastaların kendisi ve yakınlarından alınan öyküye göre klozapin tedavisinden en çok gördükleri faydayı hastaların %90,5'i pozitif belirtiler olarak belirtirken, %7,1'i suisid, %2,4'ü negatif belirtiler olarak bildirmiştir. Klozapin kullanan ve kullanmayan hastaların PANSS ölçeği skorlarını incelediğimizde ise klozapin kullanmayan grupta klozapin kullananlara göre PANSS'ın tüm alt öğelerine ve PANSS toplam skoruna ait ortalama puanlar istatistiksel açıdan anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. PANSS pozitif alt ölçeğindeki fark ise istatistiksel olarak PANSS negatif ve genel psikopatoloji alt ölçeğinden daha fazla olmuştur.

Çalışmamızı destekler nitelikte Lewis ve arkadaşları tarafından 2006 yılında yapılan izlem çalışmasında TDŞ tanısı olan 18-65 yaş arası 136 hastaya klozapin veya diğer İKA'lerden birisi başlanmış, takipte klozapin alan hastaların PANSS toplam puanındaki azalma diğer İKA alan hastaların PANSS toplam puanındaki azalmadan daha fazla olmuş ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (107). 2016 yılında Siskind ve arkadaşları tarafından yapılan TDŞ hastalarında klozapin ile BKA ve İKA'ları karşılaştıran meta-analiz çalışmasında klozapin hem başlangıçta hem de uzun dönemde PANSS pozitif puanında daha fazla azalmaya sebep olmuştur. Negatif semptomlar açısından ise kısa vadede üstünlük göstermiştir (12). Verma ve arkadaşlarının 2020 yılında yaptığı çalışmada klozapin kullanımı olmayan 52 TDŞ hastasına klozapin tedavisi başlanmış ve 3. ayda hastalar tekrar değerlendirilmiş, hastaların tüm PANSS alt ölçeklerinde ve PANSS toplam puanında anlamlı bir azalma olmuştur (132). Chakos ve arkadaşlarının 2001 yılında TDŞ hastalarında BKA ve İKA'ların etkinliğini karşılaştırdığı meta-analizde de klozapin tedavi grubunda genel psikopatoloji skorlarında BKA ile tedavi edilen gruba kıyasla daha fazla azalma olduğu bulunmuştur (134). Klozapinin de aralarında olduğu 15 antipsikotik ilacın PANSS ölçek puanlarındaki değişikliklerle tedavilerin etkinliğini karşılaştıran meta-analizde klozapin hem tedaviye dirençli hem de dirençsiz hastalarda diğer tüm ilaçlardan önemli ölçüde daha etkili olarak bulunmuştur (77). Bulgularımız ve literatürdeki veriler TDŞ hastalarında klozapinin başta pozitif belirtiler olmak üzere tüm belirtilerde daha etkin olduğunu düşündürmektedir.

Her iki grubun CGI hastalık şiddeti alt ölçeği puanlarını karşılaştıracak olursak klozapin grubunda ortalama değerin $3,20 \pm 0,85$ olduğu, klozapin kullanmayan grupta ise $3,93 \pm 1,16$ olduğu görülmektedir. Her iki grup arasındaki fark

istatistiksel olarak anlamlıdır. Klorapinin TDS’de üstün etkinliği için dönüm noktası olan veriler Kane ve arkadaşlarının yaptığı klorapin ve klorpromazinin çift kör olarak karşılaştırıldığı çalışma ile olmuştur. Klorapin kısa psikiyatrik değerlendirme ölçeği ve CGI ölçeğinde klorpromazine göre daha fazla düzelme sağlamıştır. Bu düzelme hem pozitif hem de negatif semptomları içermiştir (67). 2019 yılında Masuda ve arkadaşları tarafından yapılan klorapin ve diğer İKA’ların karşılaştırıldığı meta-analiz çalışmasında da, klorapin alan hastalardaki başlangıç hastalık şiddeti önemli oranda daha yüksek olmasına rağmen, klorapin CGI ölçeğinde diğerlerine göre önemli oranda daha fazla azalma ile ilişkilendirilmiştir (20). 2020 yılında Verma ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada klorapin dışı antipsikotik kullanımı olan hastalara klorapin tedavisi başladıktan sonra CGI ölçeği skorlarında anlamlı düşüş olduğu kaydedilmiştir (132). Literatür ile de uyumlu olan bulgularımız klorapinin daha iyi etkinlik sonucuyla ilgili olabileceğini düşündürmektedir.

Global değerlendirme ölçeği (GAS) skorlarını değerlendirdiğimizde tüm hastaların ortalama GAS puanının $49,45 \pm 16,39$ olduğu, klorapin grubunun ortalama değerinin $56,88 \pm 13,20$, klorapin kullanmayan grubun $42,02 \pm 16,00$ olduğu görülmüştür. Klorapin kullanan hastalarda ortalama GAS puanı daha yüksektir ve fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0,001$). Bu durum klorapin kullanan hastalarda işlevsellik düzeyinin daha iyi olduğu anlamına gelmektedir. TDS hastalarından en az bir yıl klorapin kullandıktan bırakan hastaların global değerlendirme ölçeği ile retrospektif analizinin yapıldığı bir çalışmada, en az bir yıl takip sonrası işlevsellik puanları ortalama 15 puan düşmüştür, ayrıca hastanede geçirilen gün ortalaması da 74,1’den 119,8’e yükselmiştir (107). 2018 yılında yapılmış klorapin kullanan ve kullanmayan şizofreni hastalarında işlevselliği değerlendiren bir tez çalışmasında da WHODAS 2.0 ölçeği ile işlevsellik değerlendirilmiş, klorapin kullanan hastalarda işlevsellik düzeyinin daha iyi olduğu görülmüştür (135). Bulgularımız literatürle de desteklendiği şekliyle TDS hastalarında klorapinin işlevselliği arttırdığı yönünde yorumlanabilir.

Klorapin ile ilgili üzerinde durulması gereken bir diğer önemli konu da klorapin tedavisinin yaşam kalitesi üzerine etkisidir. TDS hastalarında ortalama yaşam kalitesi, tedaviye cevap veren hastalardan %20 daha düşüktür (8). Biz de çalışmamızda SF-36 Yaşam Kalitesi Ölçeği ile her iki grubu değerlendirdik.

Klozapin kullanan ve kullanmayan hastalarda SF-36 Yaşam Kalitesi Ölçeği alt boyutlarına ait skorları incelediğimizde her iki grup için ortalama skorlar genel sağlık algısı $52,61 \pm 18,36$, fiziksel işlevsellik $76,19 \pm 23,46$, fiziksel rol sınırlaması $89,20 \pm 30,74$, emosyonel rol sınırlaması $55,66 \pm 54,34$, sosyal işlevsellik $55,95 \pm 35,40$, ağrı $94,85 \pm 16,09$, enerji-canlılık $51,13 \pm 20,01$, ruhsal sağlık $63,05 \pm 18,18$ olarak bulunmuştur. İki grubu karşılaştırdığımızda ise emosyonel rol sınırlamaları ve sosyal işlevsellik alt ölçek skor ortalamaları klozapin kullanan hasta grubunda klozapin kullanmayana hasta grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (p değerleri sırasıyla; $p=0,037$; $p=0,017$). Bu da klozapin grubunun emosyonel rol sınırlamasının daha az ve sosyal işlevselliğinin daha iyi olduğu anlamına gelmektedir. Fiziksel işlevsellik, genel sağlık algısı, fiziksel rol sınırlamaları, ağrı, ruhsal sağlık ve enerji-canlılık alt ölçek skorlarının ortalamasında iki grup arasında istatistiksel fark görülmemiştir ($p>0,05$). Ulaştığımız kadarı ile tedaviye dirençli olan ve olmayan şizofreni hastalarında yaşam kalitesini değerlendirmede SF-36 Yaşam Kalitesi Ölçeğini kullanan başka çalışmaya literatürde rastlanmamıştır.

Klozapinin TDŞ hastalarının yaşam kalitesi üzerindeki etkisini başka ölçeklerle değerlendiren çalışma sayısı da azdır. Şizofreni hastalarında BKA ve İKA'ların yaşam kalitesi üzerine etkisini Yaşam Kalitesi Ölçeği (QLS) ile değerlendiren bir çalışmada BKA kullanan hastalarda psikososyal aktivitelerde daha fazla işlev bozukluğu saptanmış, sosyal durumlarda sorun yaşama olasılıklarının daha fazla olduğu bildirilmiştir (136). Şizofreni tanısıyla takipli hastalarda klozapin ile tedavi edilenleri Yaşam Kalitesi Ölçeği (QLS) kullanılarak olanzapin, ketiapin, risperidon başta olmak üzere diğer antipsikotiklerle karşılaştıran bir diğer çalışmada 6. ve 12. aylarda Yaşam Kalitesi Ölçeği puanındaki değişiklik açısından klozapin ile diğer gruplar arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır. Ancak klozapin alan grubun tedavi başlangıcında Yaşam Kalitesi Ölçeği puanlarının daha düşük olmasının değerlendirmeyi sınırlamış olabileceği düşünülmektedir (137). Meltzer ve arkadaşlarının yaptığı yaşam kalitesi ölçüsü olarak yine QLS ölçeğinin kullanıldığı çalışmada da 38 TDŞ tanısı almış hastada klozapin tedavisi ile 6 aylık tedaviden sonra yaşam kalitesi ve sosyal işlevsellikte önemli gelişmeler olduğu bildirilmiştir (138). Tedaviye dirençli olan 51 şizofreni hastasında klozapinin sosyal işlev

üzerindeki etkisi prospektif olarak değerlendirilmiş, tedavinin ilk 6 ayında sosyal fonksiyonda belirgin düzelmeler kaydedilmiştir. Etkinliklere ve sosyal etkileşime ilgideki artışların tedavi sürecinin erken dönemlerinde başladığı ve bunun psikotik semptomlardaki iyileşmeden bağımsız olduğu belirtilmiştir (139). Bizim çalışmamızda da emosyonel rol sınırlamaları ve sosyal işlevsellik alt ölçek skor ortalamaları klozapin kullanan hasta grubunda klozapin kullanmayan hasta grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuştur. Bu klozapin kullanan hastaların emosyonel rol sınırlamasının daha az olduğu ve sosyal işlevselliğinin daha iyi olduğu anlamına gelmektedir. Sosyal işlevselliği daha iyi olan TDŞ hastalarının da negatif belirtilerinin daha az olacağı düşünülmektedir. Çalışmamızdaki klozapinin psikososyal alanda diğer antipsikotiklere üstünlüğü literatürle uyumludur. Ağrı, fiziksel işlevsellik, fiziksel rol sınırlamaları, genel sağlık algısı alt ölçeklerinde iki grup arasında anlamlı fark olmaması ise, bu alt ölçeklerin fiziksel birçok hastalığa göre değişmesiyle ilgili olabilir.

Hastaların kullandıkları psikotropalara bağlı yan etkileri değerlendirmek için UKU Yan Etki Değerlendirme Ölçeği kullanılmıştır. UKU alt ölçeklerinden ruhsal yan etkilerde klozapin grubunda ortalama skor $6,34 \pm 5,04$ iken diğer grupta $7,84 \pm 5,30$, nörolojik yan etkiler alt ölçeğinde klozapin grubu için ortalama skor $0,31 \pm 0,85$ iken diğer grupta $0,65 \pm 1,23$, otonomik yan etkiler alt ölçeği klozapin grubu için ortalama skor $4,31 \pm 4,07$ iken diğer grupta $5,15 \pm 4,70$, diğer yan etkiler alt ölçeğinde klozapin grubu için ortalama skor $2,75 \pm 3,47$ diğer grup için $2,86 \pm 3,57$ olarak bulunmuştur. Klozapin kullanan hasta grubunda ruhsal, nörolojik, otonomik ve diğer yan etki alt ölçeklerinde daha düşük puanlar saptanmıştır, ancak fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bu durumun küçük örneklem büyüklüğüne bağlı olduğu düşünülmüştür. Çalışmamızın aksine klozapin kullanımı olmayan 52 TDŞ hastasında klozapinin kısa vadede (3ay) yan etkiler üzerindeki etkisini araştıran bir çalışmada hastalara klozapin tedavisi başlanmış, başlangıçta ve 3. ayda UKU yan etki ölçeği ile yan etkiler değerlendirilmiştir. Başlangıçtaki değerlendirilen yan etkilerin kullanılan antipsikotik ilaçlarla ilgili olduğu düşünülmüştür. Hastaların klozapin başladıktan sonra değerlendirilen UKU yan etki değerlendirme ölçeğinde ruhsal, nörolojik, otonomik, diğer yan etkiler alt ölçeklerinin hepsinde anlamlı bir azalma meydana gelmiştir (132). Pek çok klinisyen

klozapin tedavisini, klozapine bağı olabilecek yan etkilerden duyduğu endişe sebebiyle geciktirmektedir. Bu açıdan çalışmamızda yan etkiler açısından klozapin kullanan ve kullanmayan TDŞ hastaları arasında fark olmaması ve literatürde de klozapinin yan etkileri azalttığına dair olan bulguların yer alması klinisyenler tarafından göz önünde bulundurulmalıdır.

UKU alt ölçeklerindeki yan etkiler tek tek değerlendirildiğinde ise unutkanlık, duygusal kayıtsızlık, rijidite, ağızda kuruluk, bulantı kusma ve poliüri-polidipsi yan etki dereceleri klozapin kullanan hastalarda klozapin kullanmayanlara göre anlamlı derecede daha düşük saptanmıştır. Artmış salivasyon yan etki derecesi klozapin kullanan hastalarda klozapin kullanmayan hastalara kıyasla daha yüksek bulunmuştur. Diğer yan etkilerde ise iki grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulunmamıştır.

Leucht ve arkadaşlarının 2013 yılında yaptığı meta-analiz çalışmasında 15 tane antipsikotik ilaç karşılaştırılmış, klozapinin, diğer tüm ilaçlardan ve plaseboda daha az EPS yan etki ürettiği belirlenmiştir (77). Lobos ve arkadaşlarının 2010 yılında yaptığı klozapini diğer İKA'larla karşılaştıran çalışmada klozapin grubunda olanzapin, risperidon ve ketiapin grubuna göre daha fazla hipersalivasyon görülmüştür (140). Klozapinle diğer antipsikotiklerin karşılaştırıldığı bir metanaliz çalışmasında klozapin alan hastalarda hipersalivasyon, taşikardi, ateş, nöbet, baş dönmesi, sedasyon, kabızlık, bulantı oranları daha fazlayken; ağız kuruluğu, uykusuzluk daha az görülmüş. Hipotansiyon, kilo alımı, baş ağrısı için anlamlı fark görülmemiştir (12).

Klozapin kullanan hastalarda klozapine özgü yan etkilerin dağılımını incelediğimizde ise en sık yan etki hastaların %68,2'sinde görülen hipersalivasyon olmuştur. Ayrıca %43,1'inde kabızlık, %29,5'unda sedasyon, %25'inde kilo artışı, %20,5'inde ise ortostatik hipotansiyon görülmüştür. Hastaların hiçbirinde nöbet, myokardit, lökopeni ve agranülositoz görülmemiştir. Klozapin yan etkileri ile ilgili literatürde farklı verilere rastlanmaktadır. Klozapin tedavisi başlanan 52 TDŞ hastasında yan etkilerin değerlendirildiği bir çalışmada hastaların %98,07'sinde kabızlık, %59,61'inde hipersalivasyon, %32,69'unda sedasyon, % %9,1'inde taşikardi, %3,84'ünde hipotansiyon, %3,84'ünde lökositoz görülmüştür (132). Ülkemizde yapılan klozapin kullanan 122 şizofreni hastasının değerlendirildiği bir

çalışmada klozapin kullanan şizofreni hastalarının %87,7'sinde siyalore, %61,5'inde sedasyon, %56,6'inde kabızlık, %37,7'inde idrar kaçırma, %35,3'inde baş dönmesi, %24,6'inde taşikardi bildirilmiştir (118). Bir başka çalışmada da yan etkilerin oranı %54 hipersalivasyon, %46 sedasyon, %44 kabızlık, %41 baş dönmesi, %35 bulantı, %9'unda nöbet (çoğunluğu 700 mg üzeri klozapin kullanan hastalar) olarak saptanmıştır (141). Literatürde en sık rastlanan yan etkiler hipersalivasyon, kabızlık ve sedasyon olmuştur (118, 132, 141). Çalışmamız bu açıdan klozapinin en sık görülen yan etkileri açısından literatürle uyumludur. Çalışmamızda klozapinin yaşamı tehdit edebilecek yan etkileri hiç görülmemiştir.

Tardif diskinezi riski sadece BKA ilaçların kullanıldığı zamana göre azalsa da devam etmektedir. Antipsikotikler içinde en az tardif diskinezi klozapinle görülmektedir (16). Biz de çalışmamızda her iki grubun AIMS puanları karşılaştırdığımızda klozapin kullanan hastaların ortalama puanı $0,00 \pm 0,00$ iken klozapin kullanmayan hastalarda ortalama puan $0,45 \pm 1,77$ gelmiştir. Klozapin kullanan hastaların hiçbirinde tardif diskinezi görülmemiştir. Ancak iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,080$). Bu durumun hasta yaş ortalamasının düşük olması ve küçük örneklem boyutundan kaynaklı olduğu düşünülmektedir. Yapılan bir meta-analiz çalışmasında olanzapin ve klozapinin AIMS puanlarında %30 ila %40 arasında azalmaya sebep olduğu bulunmuş, ancak BKA'ya kıyasla bu fark anlamlı bulunmamış, bu durum bizim çalışmamızda olduğu gibi küçük örneklem büyüklüğüne bağlanmıştır (134). Bir başka çalışmada da 22 TDŞ hastasına klozapin başlanmış ve 20 ay sonra tekrar değerlendirilmiş, hastaların büyük çoğunluğunda AIMS skorlarında düzelme olduğu tespit edilmiştir (142).

Klozapin kullanan grupta ortalama klozapin kullanım süresi $5,95 \pm 3,93$ yıl iken, en fazla kullanılan klozapin dozu $541,86 \pm 180,25$ mg, bu dozda klozapin kullanım süresi $3,16 \pm 3,99$ yıl, şu an ki klozapin kullanım dozu $470,45 \pm 185,62$ mg, bu klozapin kullanım dozunda kullanım süresi $3,15 \pm 3,64$ yıl ve klozapin başlanmasına kadar geçen süre 2 ile 42 yıl arasında dağılım göstermekteyken, ortalama süre $13,83 \pm 9,47$ yıl olarak bulunmuştur.

Ülkemizde Hacettepe Üniversitesi'nde 122 klozapin kullanan şizofreni hastasının değerlendirildiği çalışmada da hastaların ortalama klozapin kullanım süresi $110,08 \pm 66,74$ ay, ortalama klozapin dozu $381,35 \pm 163,69$ mg, klozapin

başlamadan önceki geçen süre $118,31 \pm 92,74$ ay olarak bulunmuştur (118). TDŞ tanısı alan hastalarda klozapin başlanması tanıdan 2 ila 5 yıl sonra olabilmektedir. Yapılan araştırmalarda hastaya klozapin başlamadan önce 4'e kadar antipsikotik denemesinin olduğu görülmektedir (143). 2019 yılında 204 ADB'li psikiyatristle anket üzerinden yapılan çalışmada psikiyatristlere önceki iki antipsikotiğe yanıt vermemiş hastada verecekleri tedaviyi sıralamaları istenmiş. Buna göre en sık tercih edilen yöntemler sırayla antipsikotik dozunu arttırmak, ikinci antipsikotiği eklemek, uzun etkili depo antipsikotik kullanımı, duygudurum dengeleyici eklemek, klozapine geçmek, başka bir İKA'ya geçmek, antidepresan eklemek, üçüncü antipsikotiği eklemek, yeni bir BKA'ya geçmek, anksiyolitik eklemek şeklinde belirtilmiştir (111).

Çalışmaya alınan şizofreni hastalarının CGI-s ölçek skorları >3 ve ≤ 3 olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. CGI-s skoru >3 olan grupta PANSS pozitif, PANSS negatif, PANSS genel psikopatoloji, PANSS toplam, Calgary Depresyon Ölçeği ve UKU Ruhsal Yan Etkiler Ölçeği skorları ve klorpromazin eşdeğer dozu daha yüksek tespit edilmiştir. GAS skoru ise CGI-s skoru ≤ 3 olan grupta daha yüksek tespit edilmiştir. Yaşın her bir yıllık artışı CGI skorunun ≤ 3 olma olasılığını 0,93 kat, çalışıyor olmak 12,56 kat, klozapin kullanımı 2,94 kat arttırmaktadır. Mevcut bulgularla klinik belirtileri CGI ölçeği hastalık şiddeti skoru açısından değerlendirdiğimizde TDŞ hastalarında tedaviye klozapin eklenmesinin ve hastanın çalışıyor olmasının daha az klinik belirtiliyle ilişkili iken, hasta yaşındaki artışın daha fazla klinik belirtiliyle ilişkili olduğu söylenebilir.

Çalışmamızı destekler nitelikte Correll ve arkadaşlarının 2022'de yaptığı çalışmada da işsiz olan TDŞ'li hastalarda, çalışan hastalara kıyasla, sanrılar, varsanılar, künt duygulanım, sosyal geri çekilme ve bilişsel işlev bozukluğu olma olasılığı istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazla görülmüştür (127). Bu da TDŞ hastalarında çalışmanın önemini yansıtmaktadır.

6. SONUÇLAR

Çalışmadan elde edilen sonuçlar şu şekildedir:

1. Klorapin kullanmayan grupta antipsikotik sayısı ve antipsikotik klorpromazin eş değer dozu daha yüksek çıkmıştır, fark istatistiksel olarak anlamlıdır. Klorapinin TDŞ hastalarda kullanımının polifarmasiyi azalttığı söylenebilir.
2. Klorapin kullanan hastaların, klorapin tedavisi öncesi ve sonrası 1,3,5 yıl içindeki yatış sayıları karşılaştırıldığında, klorapin sonrası yatış sayısı her üç karşılaştırma için de azalmış olarak bulunmuştur. Fark istatistiksel olarak anlamlıdır. Klorapinin TDŞ hastalarında yatış sayısını ve hastanede geçirilen gün sayısını azalttığı yönünde tespit edilen bulgu literatür ile uyumludur.
3. İki grubun PANSS pozitif, negatif, genel psikopatoloji ve PANSS toplam puanları karşılaştırıldığında klorapin grubunda istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde düşük çıkmıştır.
4. Klorapin kullanan grupta CŞDÖ puanı daha yüksek olsa da fark istatistiksel olarak anlamlı değildir.
5. Her iki grup işlevsellik açısından değerlendirildiğinde GAS puan ortalaması klorapin grubunda daha yüksek çıkmıştır, fark istatistiksel olarak anlamlıdır. Klorapinin dirençli hastalarda işlevselliği arttırdığı düşünülmektedir.
6. CGI hastalık şiddeti skorları ortalaması klorapin grubunda daha düşük çıkmıştır, fark istatistiksel olarak anlamlıdır.
7. Her iki grup arasında İDÖ puanları açısından istatistiksel fark bulunamamıştır. Ancak klorapin kullanan grupta klorapin tedavisine başlamadan önce hastaların %40,9'unda intihar girişimi mevcutken klorapin kullanımı ile birlikte bu oran %6,8'e düşmüştür. Bu bulgu klorapinin antisüisidal etkinliğini destekler niteliktedir.
8. Her iki grup arasında UKU Yan Etki Değerlendirme Ölçeği alt ölçeklerinde ve Anormal İstemsiz Hareketler Ölçeği skorlarında istatistiksel bir fark tespit edilmemiştir. Bu durum çalışmaya alınan hasta sayısının az olmasına bağlanmıştır.
9. Ulaşabildiğimiz kadarı ile tedaviye dirençli olan ve olmayan şizofreni hastalarında yaşam kalitesini değerlendirmede SF-36 Yaşam Kalitesi Ölçeğini kullanan başka

çalışmaya literatürde rastlanmamıştır. Çalışmamızda SF36 alt ölçeklerinden emosyonel rol sınırlamaları ve sosyal işlevsellik ölçek skorları klozapin kullanan hasta grubunda klozapin kullanmayan hasta grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur.

10. Her iki gruptaki tüm hastaların %40,9'u en çok fayda gördüğü ilaç olarak klozapini seçmiştir. En uzun süre kullanılan antipsikotikler de sırayla klozapin ve olanzapin olmuştur. Bu durum klozapinin yan etkileri olmasına rağmen dirençli hastalarda memnuniyet oranının yüksek olmasına ve uzun yıllar kullanılmasına bağlanmaktadır.
11. Klozapin kullanan hastalarda en sık görülen yan etkiler literatürle uyumlu olacak şekilde hipersalivasyon, kabızlık ve sedasyon olmuştur. Rijidite ise klozapin alan hastalarda istatistiksel anlamlı düzeyde daha düşük görülmüştür.
12. Hastalar CGI-s ölçek skorları >3 ve ≤ 3 olmak üzere iki gruba ayrıldığında; CGI-s skoru >3 olan grupta PANSS pozitif, PANSS negatif, PANSS genel psikopatoloji, PANSS toplam, Calgary Depresyon Ölçeği ve UKU Ruhsal Yan Etkiler Ölçeği skorları ve klorpromazin eşdeğer dozu daha yüksek tespit edilmiştir. GAS skoru ise CGI-s skoru ≤ 3 olan grupta daha yüksek tespit edilmiştir.
13. Çalışmanın CGI skorunun ≤ 3 olma olasılığını 12,56 kat, klozapin kullanımının CGI skorunun ≤ 3 olma olasılığını 2,94 kat arttırdığı bulunmuştur.

Çalışmanın kısıtlılıkları;

1. Çalışmamız, kesitsel bir çalışma olduğu için hastaların klozapin ve diğer antipsikotikleri kullanmadan önceki klinik durumları ile ilgili veriye sahip olmamamız
2. Örneklem sayısının küçük olması. Daha büyük bir örneklem ile yapılması halinde anlamlı bulunmayan bazı istatistiksel değerlerin (yan etki karşılaştırması vb.) anlamlı sonuçlar çıkabilmesi muhtemeldir.

7. KAYNAKLAR

1. Patel KR, Cherian J, Gohil K, Atkinson D. Schizophrenia: overview and treatment options. *P t.* 2014;39(9):638-45.
2. Charlson FJ, Ferrari AJ, Santomauro DF, Diminic S, Stockings E, Scott JG, et al. Global Epidemiology and Burden of Schizophrenia: Findings From the Global Burden of Disease Study 2016. *Schizophrenia Bulletin.* 2018;44(6):1195-203.
3. Simeone JC, Ward AJ, Rotella P, Collins J, Windisch R. An evaluation of variation in published estimates of schizophrenia prevalence from 1990 [light horizontal line] 2013: a systematic literature review. *BMC Psychiatry.* 2015;15.
4. Kane JM, Agid O, Baldwin ML, Howes O, Lindenmayer J-P, Marder S, et al. Clinical guidance on the identification and management of treatment-resistant schizophrenia. *The Journal of clinical psychiatry.* 2019;80(2):2783.
5. Howes OD, McCutcheon R, Agid O, De Bartolomeis A, Van Beveren NJ, Birnbaum ML, et al. Treatment-resistant schizophrenia: treatment response and resistance in psychosis (TRRIP) working group consensus guidelines on diagnosis and terminology. *American Journal of Psychiatry.* 2017;174(3):216-29.
6. Correll C, Agid O, Crespo-Facorro B, de Bartolomeis A, Fagiolini A, Seppälä N, et al. A Guideline and Checklist for Initiating and Managing Clozapine Treatment in Patients with Treatment-Resistant Schizophrenia. *CNS drugs.* 2022;36(7):659-79.
7. Iasevoli F, Giordano S, Balletta R, Latte G, Formato MV, Prinzivalli E, et al. Treatment resistant schizophrenia is associated with the worst community functioning among severely-ill highly-disabling psychiatric conditions and is the most relevant predictor of poorer achievements in functional milestones. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry.* 2016;65:34-48.
8. Kennedy JL, Altar CA, Taylor DL, Degtiar I, Hornberger JC. The social and economic burden of treatment-resistant schizophrenia: a systematic literature review. *International clinical psychopharmacology.* 2014;29(2):63-76.
9. Lee K. Treatment-Resistant Schizophrenia: Terminology and Clinical Features. *kjsr.* 2020;23(2):45-50.
10. Correll CU, Howes OD. Treatment-resistant schizophrenia: definition, predictors, and therapy options. *The Journal of clinical psychiatry.* 2021;82(5):36608.
11. Nielsen J, Young C, Ifteni P, Kishimoto T, Xiang Y-T, Schulte PF, et al. Worldwide differences in regulations of clozapine use. *CNS drugs.* 2016;30:149-61.
12. Siskind D, McCartney L, Goldschlager R, Kisely S. Clozapine v. first-and second-generation antipsychotics in treatment-refractory schizophrenia: systematic review and meta-analysis. *The British Journal of Psychiatry.* 2016;209(5):385-92.
13. Nakajima S, Takeuchi H, Fervaha G, Plitman E, Chung JK, Caravaggio F, et al. Comparative efficacy between clozapine and other atypical antipsychotics on depressive symptoms in patients with schizophrenia: analysis of the CATIE phase 2E data. *Schizophrenia research.* 2015;161(2-3):429-33.
14. Van Alphen MU, Vyas CM, Paudel S, Makhoul AT, Arjyal S, Stern TA. Managing Clozapine in Primary Care Settings. *The Primary Care Companion for CNS Disorders.* 2022;24(1):39693.
15. Hennen J, Baldessarini RJ. Suicidal risk during treatment with clozapine: a meta-analysis. *Schizophrenia research.* 2005;73(2-3):139-45.

16. Tarsy D, Lungu C, Baldessarini RJ. Epidemiology of tardive dyskinesia before and during the era of modern antipsychotic drugs. *Handbook of clinical neurology*. 2011;100:601-16.
17. Farooq S, Taylor M. Clozapine: dangerous orphan or neglected friend? *The British Journal of Psychiatry*. 2011;198(4):247-9.
18. Tiihonen J, Lönngqvist J, Wahlbeck K, Klaukka T, Niskanen L, Tanskanen A, et al. 11-year follow-up of mortality in patients with schizophrenia: a population-based cohort study (FIN11 study). *The Lancet*. 2009;374(9690):620-7.
19. Ochi S, Tagata H, Hasegawa N, Yasui-Furukori N, Iga J-i, Kashiwagi H, et al. Clozapine treatment is associated with higher prescription rate of antipsychotic monotherapy and lower prescription rate of other concomitant psychotropics: a real-world nationwide study. *International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2022;25(10):818-26.
20. Masuda T, Misawa F, Takase M, Kane JM, Correll CU. Association with hospitalization and all-cause discontinuation among patients with schizophrenia on clozapine vs other oral second-generation antipsychotics: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *JAMA psychiatry*. 2019;76(10):1052-62.
21. Olfson M, Gerhard T, Crystal S, Stroup TS. Clozapine for schizophrenia: state variation in evidence-based practice. *Psychiatric Services*. 2016;67(2):152-.
22. Rubio J, Kane J. How and when to use clozapine. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2020;141(3):178-89.
23. Srivastava A, Dada O, Qian J, Al-Chalabi N, Fatemi AB, Gerretsen P, et al. Epigenetics of schizophrenia. *Psychiatry research*. 2021;305:114218.
24. Kahn R, Sommer I, Murray R, Insel TR. *Nat Rev Dis Primers*. 2015;1:15067.
25. Jablensky A. The diagnostic concept of schizophrenia: its history, evolution, and future prospects. *Dialogues in clinical neuroscience*. 2022.
26. Rybakowski J. Etiopathogenesis of schizophrenia-the state of the art for 2021. *Psychiatria polska*. 2021;55(2):261-74.
27. Moscarelli M. A major flaw in the diagnosis of schizophrenia: what happened to the Schneider's first rank symptoms. *Psychological Medicine*. 2020;50(9):1409-17.
28. Kyziridis TC. Notes on the history of schizophrenia. *German Journal of Psychiatry*. 2005;8(3):42-8.
29. Tandon R, Nasrallah HA, Keshavan MS. Schizophrenia, "just the facts" 4. Clinical features and conceptualization. *Schizophrenia research*. 2009;110(1-3):1-23.
30. Öztürk MO, Uluşahin A. *Ruh sağlığı ve bozuklukları*. Ankara: Nobel Tıp Kitabevleri; 2016.
31. Tomasik J, Schwarz E, Guest PC, Bahn S. Blood test for schizophrenia. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*. 2012;262:79-83.
32. Soygür H, Alptekin K, Atbaşoğlu EC, Herken H. Şizofreni ve diğer psikotik bozukluklar. 1. Baskı Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları. 2007;500.
33. Hany M, Rehman B, Azhar Y, Chapman J. *Schizophrenia*. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2023, StatPearls Publishing LLC.; 2023.
34. Lieberman JA, Stroup TS, Perkins DO, Dixon LB. *The American Psychiatric Association Publishing Textbook of Schizophrenia*: American Psychiatric Pub; 2020.
35. Insel TR. Rethinking schizophrenia. *Nature*. 2010;468(7321):187-93.
36. American Psychiatric Association D, Association AP. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5*: American psychiatric association Washington, DC; 2013.
37. McDonald C, Murphy KC. The new genetics of schizophrenia. *Psychiatric Clinics*. 2003;26(1):41-63.

38. Davis J, Eyre H, Jacka FN, Dodd S, Dean O, McEwen S, et al. A review of vulnerability and risks for schizophrenia: Beyond the two hit hypothesis. *Neurosci Biobehav Rev*. 2016;65:185-94.
39. Green MJ, Chia T-Y, Cairns MJ, Wu J, Tooney PA, Scott RJ, et al. Catechol-O-methyltransferase (COMT) genotype moderates the effects of childhood trauma on cognition and symptoms in schizophrenia. *Journal of psychiatric research*. 2014;49:43-50.
40. van Winkel R, Stefanis NC, Myin-Germeys I. Psychosocial stress and psychosis. A review of the neurobiological mechanisms and the evidence for gene-stress interaction. *Schizophrenia bulletin*. 2008;34(6):1095-105.
41. Gage SH, Munafò MR. Smoking as a causal risk factor for schizophrenia. *The Lancet Psychiatry*. 2015;2(9):778-9.
42. Stilo SA, Murray RM. Non-genetic factors in schizophrenia. *Current psychiatry reports*. 2019;21:1-10.
43. Lieberman JA, Small SA, Girgis RR. Early detection and preventive intervention in schizophrenia: from fantasy to reality. *American Journal of Psychiatry*. 2019;176(10):794-810.
44. Kahn RS. On the origins of schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*. 2020;177(4):291-7.
45. Berdenis van Berlekom A, Muflihah CH, Snijders GJ, MacGillavry HD, Middeldorp J, Hol EM, et al. Synapse pathology in schizophrenia: a meta-analysis of postsynaptic elements in postmortem brain studies. *Schizophrenia bulletin*. 2020;46(2):374-86.
46. Yang AC, Tsai S-J. New targets for schizophrenia treatment beyond the dopamine hypothesis. *International journal of molecular sciences*. 2017;18(8):1689.
47. Stępnicki P, Kondej M, Kaczor AA. Current Concepts and Treatments of Schizophrenia. *Molecules*. 2018;23(8).
48. Girgis RR, Zoghbi AW, Javitt DC, Lieberman JA. The past and future of novel, non-dopamine-2 receptor therapeutics for schizophrenia: a critical and comprehensive review. *Journal of psychiatric research*. 2019;108:57-83.
49. Mueser KT, Jeste DV. *Clinical handbook of schizophrenia*: Guilford Press; 2011.
50. Kapur S, Remington G. Serotonin-dopamine interaction and its relevance to schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*. 1996;153(4):466-76.
51. Jentsch JD, Roth RH. The neuropsychopharmacology of phencyclidine: from NMDA receptor hypofunction to the dopamine hypothesis of schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*. 1999;20(3):201-25.
52. A Ellenbroek B, Ghiabi B. Do Histamine receptor 3 antagonists have a place in the therapy for schizophrenia? *Current Pharmaceutical Design*. 2015;21(26):3760-70.
53. Svensson TH. α -Adrenoceptor modulation hypothesis of antipsychotic atypicality. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2003;27(7):1145-58.
54. Niemi LT, Suvisaari JM, Tuulio-Henriksson A, Lönqvist JK. Childhood developmental abnormalities in schizophrenia: evidence from high-risk studies. *Schizophrenia research*. 2003;60(2-3):239-58.
55. Birur B, Burk BG, Fargason RE. Pearls. *Current Psychiatry*. 2023.
56. Addington J, Piskulic D, Liu L, Lockwood J, Cadenhead KS, Cannon TD, et al. Comorbid diagnoses for youth at clinical high risk of psychosis. *Schizophrenia Research*. 2017;190:90-5.
57. Yung AR, McGorry PD. The prodromal phase of first-episode psychosis: past and current conceptualizations. *Schizophrenia bulletin*. 1996;22(2):353-70.
58. Chatterjee S, Chatterjee RP. Insights into the Neuro-Pharmacological Treatment of Schizophrenia: Past, Present, and Future. *Cognizance of Schizophrenia:: A Profound Insight into the Psyche*: Springer; 2023. p. 113-25.

59. Correll CU, Schooler NR. Negative symptoms in schizophrenia: a review and clinical guide for recognition, assessment, and treatment. *Neuropsychiatric disease and treatment*. 2020;519-34.
60. Jablensky A. The diagnostic concept of schizophrenia: its history, evolution, and future prospects. *Dialogues in Clinical Neuroscience*. 2010;12(3):271-87.
61. Saha S, Chant D, McGrath J. A systematic review of mortality in schizophrenia: is the differential mortality gap worsening over time? *Archives of general psychiatry*. 2007;64(10):1123-31.
62. Olfson M, Gerhard T, Huang C, Crystal S, Stroup TS. Premature mortality among adults with schizophrenia in the United States. *JAMA psychiatry*. 2015;72(12):1172-81.
63. Bostwick JR, Guthrie SK, Ellingrod VL. Antipsychotic-induced hyperprolactinemia. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*. 2009;29(1):64-73.
64. Meltzer HY. Update on typical and atypical antipsychotic drugs. *Annual review of medicine*. 2013;64:393-406.
65. Burris KD, Molski TF, Xu C, Ryan E, Tottori K, Kikuchi T, et al. Aripiprazole, a novel antipsychotic, is a high-affinity partial agonist at human dopamine D2 receptors. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 2002;302(1):381-9.
66. Kinon BJ. The group of treatment resistant schizophrenias. Heterogeneity in treatment resistant schizophrenia (TRS). *Frontiers in psychiatry*. 2019;9:757.
67. Kane J, Honigfeld G, Singer J, Meltzer H. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic: a double-blind comparison with chlorpromazine. *Archives of general psychiatry*. 1988;45(9):789-96.
68. Tauscher J, Hussain T, Agid O, Verhoeff NPL, Wilson AA, Houle S, et al. Equivalent occupancy of dopamine D1 and D2 receptors with clozapine: differentiation from other atypical antipsychotics. *American Journal of Psychiatry*. 2004;161(9):1620-5.
69. Kaar SJ, Natesan S, Mccutcheon R, Howes OD. Antipsychotics: mechanisms underlying clinical response and side-effects and novel treatment approaches based on pathophysiology. *Neuropharmacology*. 2020;172:107704.
70. Weiner D, Meltzer H, Veinbergs I, Donohue E, Spalding T, Smith T, et al. The role of M1 muscarinic receptor agonism of N-desmethylozapine in the unique clinical effects of clozapine. *Psychopharmacology*. 2004;177:207-16.
71. Schatzberg AF, Nemeroff CB. *The American psychiatric association publishing textbook of psychopharmacology*: American Psychiatric Pub; 2017.
72. Røge R, Møller BK, Andersen CR, Correll CU, Nielsen J. Immunomodulatory effects of clozapine and their clinical implications: what have we learned so far? *Schizophrenia research*. 2012;140(1-3):204-13.
73. Vermeulen JM, van Rooijen G, van de Kerkhof MP, Sutterland AL, Correll CU, de Haan L. Clozapine and long-term mortality risk in patients with schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of studies lasting 1.1–12.5 years. *Schizophrenia bulletin*. 2019;45(2):315-29.
74. Khokhar JY, Henricks AM, Sullivan ED, Green AI. Unique effects of clozapine: a pharmacological perspective. *Advances in pharmacology*. 2018;82:137-62.
75. Novick D, Haro JM, Bertsch J, Haddad PM. Incidence of extrapyramidal symptoms and tardive dyskinesia in schizophrenia: thirty-six-month results from the European schizophrenia outpatient health outcomes study. *Journal of clinical psychopharmacology*. 2010;30(5):531-40.
76. Allison DB, Mentore JL, Heo M, Chandler LP, Cappelleri JC, Infante MC, et al. Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis. *American journal of Psychiatry*. 1999;156(11):1686-96.

77. Leucht S, Cipriani A, Spineli L, Mavridis D, Örey D, Richter F, et al. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *The Lancet*. 2013;382(9896):951-62.
78. De Berardis D, Rapini G, Olivieri L, Di Nicola D, Tomasetti C, Valchera A, et al. Safety of antipsychotics for the treatment of schizophrenia: a focus on the adverse effects of clozapine. *Therapeutic advances in drug safety*. 2018;9(5):237-56.
79. Kapur S, Langlois X, Vinken P, Megens A, De Coster R, Andrews J. The differential effects of atypical antipsychotics on prolactin elevation are explained by their differential blood-brain disposition: a pharmacological analysis in rats. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 2002;302(3):1129-34.
80. Lieberman JA. Managing anticholinergic side effects. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. 2004;6(Suppl 2):20-3.
81. Haddad PM, Anderson IM. Antipsychotic-related QTc prolongation, torsade de pointes and sudden death. *Drugs*. 2002;62:1649-71.
82. Stroup TS, Lieberman JA, McEvoy JP, Davis SM, Swartz MS, Keefe RS, et al. Results of phase 3 of the CATIE schizophrenia trial. *Schizophrenia research*. 2009;107(1):1-12.
83. Pillinger T, McCutcheon RA, Vano L, Mizuno Y, Arumham A, Hindley G, et al. Comparative effects of 18 antipsychotics on metabolic function in patients with schizophrenia, predictors of metabolic dysregulation, and association with psychopathology: a systematic review and network meta-analysis. *The Lancet Psychiatry*. 2020;7(1):64-77.
84. Maher S, Cunningham A, O'Callaghan N, Byrne F, Mc Donald C, McInerney S, et al. Clozapine-induced hypersalivation: an estimate of prevalence, severity and impact on quality of life. *Therapeutic advances in psychopharmacology*. 2016;6(3):178-84.
85. Mijovic A, MacCabe JH. Clozapine-induced agranulocytosis. *Annals of hematology*. 2020;99(11):2477-82.
86. Flanagan RJ, Dunk L. Haematological toxicity of drugs used in psychiatry. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*. 2008;23(S1):S27-S41.
87. FDA. Full Prescribing Information 2021 [Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/019758s088lbl.pdf].
88. Alawami M, Wasywich C, Cicovic A, Kenedi C. A systematic review of clozapine induced cardiomyopathy. *International journal of cardiology*. 2014;176(2):315-20.
89. Rohde C, Polcwiartek C, Kragholm K, Ebdrup B, Siskind D, Nielsen J. Adverse cardiac events in out-patients initiating clozapine treatment: a nationwide register-based study. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2018;137(1):47-53.
90. Griffin JM, Woznica E, Gilotra NA, Nucifora Jr FC. Clozapine-associated myocarditis: a protocol for monitoring upon clozapine initiation and recommendations for how to conduct a clozapine rechallenge. *Journal of clinical psychopharmacology*. 2021;41(2):180-5.
91. De Leon J, Sanz EJ, De las Cuevas C. Data from the World Health Organization's pharmacovigilance database supports the prominent role of pneumonia in mortality associated with clozapine adverse drug reactions. *Oxford University Press US*; 2020. p. 1-3.
92. de Leon J, Sanz EJ, Norén GN, De las Cuevas C. Pneumonia may be more frequent and have more fatal outcomes with clozapine than with other second-generation antipsychotics. *World Psychiatry*. 2020;19(1):120.
93. Malalagama G, Bastiampillai T, Dhillon R. Clozapine use in Australia. *Australasian Psychiatry*. 2011;19(2):175-.
94. Dold M, Leucht S. Pharmacotherapy of treatment-resistant schizophrenia: a clinical perspective. *BMJ Ment Health*. 2014;17(2):33-7.

95. Kostakoğlu A, Batur S, Tiryaki A, Göğüş A. Pozitif ve negatif sendrom ölçeğinin (PANSS) Türkçe uyarlamasının geçerlilik ve güvenilirliği. Türk psikoloji dergisi. 1999;14(44):23-32.
96. Aydemir Ö, Esen Danacı A, Deveci A, İçelli İ. Calgary Şizofrenide Depresyon Ölçeği'nin Türkçe versiyonunun duyarlılığı ve özgüllüğü. Nöropsikiyatri Arşivi. 2000;37(3):210-3.
97. Aydemir Ö, Esen Danacı A, Deveci A, İçelli İ. Calgary Şizofrenide Depresyon Ölçeği'nin Türkçe versiyonunun güvenilirliği ve geçerliliği. Nöropsikiyatri Arşivi. 2000;37(1):82-6.
98. Guy W. ECDEU assessment manual for psychopharmacology: US Department of Health, Education, and Welfare, Public Health Service ...; 1976.
99. Endicott J, Spitzer RL, Fleiss JL, Cohen J. The global assessment scale. A procedure for measuring overall severity of psychiatric disturbance. Arch Gen Psychiatry. 1976;33(6):766-71.
100. Şakir G. Udvalg Kliniske Undersøgelser Yan Etki Değerlendirme Ölçeği'nin (UKU-SERS) Kronik Şizofreni Tanılı Hastalarda Türkçe Güvenilirlik ve Faktör Analizi.
101. Başaran S, Güzel R, Sarpel T. Yaşam kalitesi ve sağlık sonuçlarını değerlendirme ölçütleri. Romatizma Dergisi. 2005;20(1):55-63.
102. Pukrop R, Schlaak V, Möller-Leimkühler AM, Albus M, Czernik A, Klosterkötter J, et al. Reliability and validity of Quality of Life assessed by the Short-Form 36 and the Modular System for Quality of Life in patients with schizophrenia and patients with depression. Psychiatry Research. 2003;119(1-2):63-79.
103. Kocayigit H. Kisa Form-36 (KF-36)'nm Turkce versiyonunun guvenilirliği ve gecerliliği. İlaç ve tedavi dergisi. 1999;12:102-6.
104. Bayam G, Dİlbaz N, Bitlis V, Holat H, Tüzer T. İntihar Davranışı İle Depresyon, Ümitsizlik, İntihar Düşüncesi İlişkisi: İntihar Davranış Ölçeği Geçerlilik, Güvenirlik Çalışması. Kriz Dergisi. 1995;3(1):223-5.
105. Genç Y, Taner E, Candansayar S. Comparison of clozapine-amisulpride and clozapine-quetiapine combinations for patients with schizophrenia who are partially responsive to clozapine: a single-blind randomized study. Advances in therapy. 2007;24:1-13.
106. Ganella EP, Bartholomeusz CF, Seguin C, Whittle S, Bousman C, Phassouliotis C, et al. Functional brain networks in treatment-resistant schizophrenia. Schizophrenia research. 2017;184:73-81.
107. Lewis SW, Barnes TR, Davies L, Murray RM, Dunn G, Hayhurst KP, et al. Randomized controlled trial of effect of prescription of clozapine versus other second-generation antipsychotic drugs in resistant schizophrenia. Schizophrenia bulletin. 2006;32(4):715-23.
108. Pazvantoglu O, Sarisoy G, Boke O, Aker AA, Ozturan DD, Unverdi E. The dimensions of caregiver burden in schizophrenia: the role of patient functionality. Dusunen Adam The Journal of Psychiatry and Neurological Sciences. 2014;27(1):53.
109. Dickson H, Hedges EP, Ma SY, Cullen AE, MacCabe JH, Kempton MJ, et al. Academic achievement and schizophrenia: a systematic meta-analysis. Psychological Medicine. 2020;50(12):1949-65.
110. Kaneda Y, Jayathilak K, Meltzer H. Determinants of work outcome in neuroleptic-resistant schizophrenia and schizoaffective disorder: cognitive impairment and clozapine treatment. Psychiatry Research. 2010;178(1):57-62.
111. Correll CU, Brevig T, Brain C. Patient characteristics, burden and pharmacotherapy of treatment-resistant schizophrenia: results from a survey of 204 US psychiatrists. BMC psychiatry. 2019;19(1):1-12.
112. De Leon J, Diaz FJ. A meta-analysis of worldwide studies demonstrates an association between schizophrenia and tobacco smoking behaviors. Schizophrenia research. 2005;76(2-3):135-57.

113. Iasevoli F, Balletta R, Gilardi V, Giordano S, De Bartolomeis A. Tobacco smoking in treatment-resistant schizophrenia patients is associated with impaired cognitive functioning, more severe negative symptoms, and poorer social adjustment. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 2013;1113-20.
114. De Hert M, Detraux J, Van Winkel R, Yu W, Correll CU. Metabolic and cardiovascular adverse effects associated with antipsychotic drugs. *Nature Reviews Endocrinology*. 2012;8(2):114-26.
115. Chan CYW, Abidin E, Seow E, Subramaniam M, Liu J, Peh CX, et al. Clinical effectiveness and speed of response of electroconvulsive therapy in treatment-resistant schizophrenia. *Psychiatry and clinical neurosciences*. 2019;73(7):416-22.
116. Petrides G, Malur C, Braga RJ, Bailine SH, Schooler NR, Malhotra AK, et al. Electroconvulsive therapy augmentation in clozapine-resistant schizophrenia: a prospective, randomized study. *American Journal of Psychiatry*. 2015;172(1):52-8.
117. Braga RJ, Petrides G. The combined use of electroconvulsive therapy and antipsychotics in patients with schizophrenia. *The Journal of ECT*. 2005;21(2):75-83.
118. Gürçan G, Şevin HŞ, Yağcıoğlu AEA, Karahan S, Ertuğrul A. Common side effects and metabolic syndrome due to clozapine: relationship with the clinical variables and disability. *Türk Psikiyatri Dergisi*. 2021;32(2):87.
119. Akamine Y, Kikuchi Y, Miura M. Effects on monotherapy and reduction of antipsychotic drugs by clozapine therapy in Japanese patients with treatment-resistant schizophrenia. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*. 2021;46(5):1312-8.
120. Kishimoto T, Nitta M, Borenstein M, Kane JM, Correll CU. Long-acting injectable versus oral antipsychotics in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of mirror-image studies. *The Journal of clinical psychiatry*. 2013;74(10):10539.
121. Reyman S, Schoretsanitis G, Egger ST, Mohonko A, Kirschner M, Vetter S, et al. Use of long-acting injectable antipsychotics in inpatients with schizophrenia spectrum disorder in an academic psychiatric hospital in Switzerland. *Journal of Personalized Medicine*. 2022;12(3):441.
122. Harrison J, Janlöv M, Wheeler AJ. Patterns of clozapine prescribing in a mental health service in New Zealand. *Pharmacy world & science*. 2010;32:503-11.
123. Breier A, Buchanan RW, Irish D, Carpenter Jr WT. Clozapine treatment of outpatients with schizophrenia: outcome and long-term response patterns. *Psychiatric Services*. 2000;51(10):1249-53.
124. Frankenburg FR, Zanarini MC, Cole JO, McElroy SL. Hospitalization rates among clozapine-treated patients: a prospective cost-benefit analysis. *Annals of clinical psychiatry*. 1992;4(4):247-50.
125. Siris SG. Depression in schizophrenia: perspective in the era of "Atypical" antipsychotic agents. *American Journal of Psychiatry*. 2000;157(9):1379-89.
126. Duggan A, Warner J, Knapp M, Kerwin R. Modelling the impact of clozapine on suicide in patients with treatment-resistant schizophrenia in the UK. *The British journal of psychiatry*. 2003;182(6):505-8.
127. Correll CU, Brevig T, Brain C. Exploration of treatment-resistant schizophrenia subtypes based on a survey of 204 US psychiatrists. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 2019;3461-73.
128. Meltzer HY, Okayli G. Reduction of suicidality during clozapine treatment of neuroleptic-resistant schizophrenia: impact on risk-benefit assessment. *The American journal of psychiatry*. 1995.
129. Reinstein MJ, Chasonov MA, Colombo KD, Jones LE, Sonnenberg JG. Reduction of suicidality in patients with schizophrenia receiving clozapine. *Clinical drug investigation*. 2002;22(5):341-6.

130. Meltzer HY, Alphas L, Green AI, Altamura AC, Anand R, Bertoldi A, et al. Clozapine treatment for suicidality in schizophrenia: international suicide prevention trial (InterSePT). *Archives of general psychiatry*. 2003;60(1):82-91.
131. Li Q, Xiang Y-T, Su Y-A, Shu L, Yu X, Correll CU, et al. Clozapine in schizophrenia and its association with treatment satisfaction and quality of life: Findings of the three national surveys on use of psychotropic medications in China (2002–2012). *Schizophrenia research*. 2015;168(1-2):523-9.
132. Verma M, Grover S, Chakrabarti S. Effectiveness of clozapine on quality of life and functioning in patients with treatment-resistant schizophrenia. *Nordic Journal of Psychiatry*. 2021;75(2):135-44.
133. Waserman J, Criollo M. Subjective experiences of clozapine treatment by patients with chronic schizophrenia. *Psychiatric Services*. 2000;51(5):666-8.
134. Chakos M, Lieberman J, Hoffman E, Bradford D, Sheitman B. Effectiveness of second-generation antipsychotics in patients with treatment-resistant schizophrenia: a review and meta-analysis of randomized trials. *American Journal of Psychiatry*. 2001;158(4):518-26.
135. Keskin U. Klopapın kullanan ve kulllanmayan şizofreni hastalarında işlevsellik ve işlevsellik etkileyen faktörlerin incelenmesi [Uzmanlık Tezi]. Aydın: Adnan Menderes Üniversitesi; 2018.
136. Fujimaki K, Takahashi T, Morinobu S. Association of typical versus atypical antipsychotics with symptoms and quality of life in schizophrenia. *PLoS one*. 2012;7(5):e37087.
137. Swartz MS, Perkins DO, Stroup TS, Davis SM, Capuano G, Rosenheck RA, et al. Effects of antipsychotic medications on psychosocial functioning in patients with chronic schizophrenia: findings from the NIMH CATIE study. *American Journal of Psychiatry*. 2007;164(3):428-36.
138. Meltzer HY, Burnett S, Bastani B, Ramirez LF. Effects of six months of clozapine treatment on the quality of life of chronic schizophrenic patients. *Psychiatric Services*. 1990;41(8):892-7.
139. Meltzer HY, Bastani B, Kwon KY, Ramirez L, Burnett S, Sharpe J. A prospective study of clozapine in treatment-resistant schizophrenic patients: I. Preliminary report. *Psychopharmacology*. 1989;99:S68-S72.
140. Lobos CA, Komossa K, Rummel-Kluge C, Hunger H, Schmid F, Schwarz S, et al. Clozapine versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2010(11).
141. Adams C, Barnes T, Essali M, Hirsch S, MacKay A, Corrigan F, et al. The safety and efficacy of clozapine in severe treatment-resistant schizophrenic patients in the UK. *The British Journal of Psychiatry*. 1993;163(2):150-4.
142. Raguraman J, Sagar KJV, Chandrasekaran R. Effectiveness of clozapine in treatment-resistant schizophrenia. *Indian journal of psychiatry*. 2005;47(2):102.
143. Shah P, Iwata Y, Plitman E, Brown EE, Caravaggio F, Kim J, et al. The impact of delay in clozapine initiation on treatment outcomes in patients with treatment-resistant schizophrenia: a systematic review. *Psychiatry research*. 2018;268:114-22.