



**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**



**TEDAVİYE DİRENÇLİ ŞİZOFRENİ HASTALARINDA
KLOZAPİN TEDAVİSİNİN NÖROTROFİK FAKTÖRLER
ÜZERİNE ETKİSİ VE TEDAVİ YANITININ BU
FAKTÖRLERLE İLİŞKİSİ**

Dr. Betül YILDIRIM

**RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Makbule Çiğdem AYDEMİR**

**ANKARA
2023**

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**TEDAVİYE DİRENÇLİ ŞİZOFRENİ HASTALARINDA
KLOZAPİN TEDAVİSİNİN NÖROTROFİK FAKTÖRLER
ÜZERİNE ETKİSİ VE TEDAVİ YANITININ BU
FAKTÖRLERLE İLİŞKİSİ**

Dr. Betül YILDIRIM

**RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Makbule Çiğdem AYDEMİR**

**ANKARA
2023**

Ankara Üniversitesi

Tıp Fakóltesi Dekanlığı'na,

Tıpta Uzmanlık Tezi olarak hazırlayıp sunduğum “Tedaviye Dirençli Şizofreni Hastalarında Klopapin Tedavisinin Nörotrofik Faktörler Üzerine Etkisi ve Tedavi Yanıtının Bu Faktörler ile İlişkisi” başlıklı tez; bilimsel ahlak ve değerlere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan araştırma tarafımda yapılmış olup, tüm cümleler, yorumlar bana aittir.

Bu tez çalışmasıyla ilgili tüm süreçler Ankara Üniversitesi Tıp Fakóltesi İnsan Araştırmaları Etik Kurulu tarafından, 03.02.2023 tarihinde, İ01-50-23 numaralı kararla onaylanmıştır.

Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Öğrencinin Adı Soyadı: Betül Yıldırım

Tarih:

İmza:

ÖZGÜNLÜK RAPORU

TEDAVİYE DİRENÇLİ ŞİZOFRENİ HASTALARINDA KLOZAPİN TEDAVİSİNİN NÖROTROFİK FAKTÖRLER ÜZERİNE ETKİSİ VE TEDAVİ YANITININ BU FAKTÖRLERLE İLİŞKİSİ

Yazar BETÜL YILDIRIM

Gönderim Tarihi: 25-Ara-2023 11:02PM (UTC+0300)

Gönderim Numarası: 2262115052

Dosya adı: Betul_YILDIRIM_TEZ.docx (180.65K)

Kelime sayısı: 10896

Karakter sayısı: 75164

ORJİNALLİK RAPORU

% **11**

BENZERLİK ENDEKSİ

% **10**

İNTERNET KAYNAKLARI

% **5**

YAYINLAR

% **4**

ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

KABUL ONAY SAYFASI

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN

Adı, Soyadı	: Betül YILDIRIM	Sınav tarihi: 25/12/ 2023
Anabilim/Bilim Dalı	: Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	
Tez Danışmanı	: Prof.Dr.Makbule Çiğdem AYDEMİR	

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER

Tezin Başlığı : Tedaviye Dirençli Şizofreni Hastalarında Klorapin Tedavisinin Nörotrofik Faktörler Üzerine Etkisi ve Tedavi Yanıtının Bu Faktörler ile İlişkisi

Tezin Niteliği: ☒ Ana Dal Uzmanlık Tezi ☐ Yan Dal Uzmanlık Tezi

Kaçıncı tez sınavı olduğu: ☒ 1 ☐ 2 ☐ 3

III. KARAR

Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak

☒ Kabulüne

☐ Reddine

☐ Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine

☒ Oy birliği

☐ Oy çokluğu

ile karar verilmiştir.

IV. AÇIKLAMALAR

Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız

Jüri Başkanı

Prof.Dr.Bora BASKAK

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Jüri Üyesi

Prof.Dr.Makbule Çiğdem AYDEMİR

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Jüri Üyesi

Dr.Öğr.Üyesi Rıfat Serav İLHAN

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimimde ve tez sürecinde bilgi ve tecrübeleri ile katkılarını esirgemeyen tez danışmanım Prof. Dr. Makbule Çiğdem AYDEMİR'e,

Psikiyatri eğitim sürecimde bilgi ve deneyimlerinden çok şey öğrendiğim başta anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Meram Can SAKA, Prof. Dr. Halise DEVRİMCİ ÖZGÜVEN olmak üzere Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları ABD'nin tüm değerli öğretim üyelerine,

Asistanlık hayatım boyunca çekinmeden yardımlarını isteyebildiğim Dr. Öğr. Üyesi Rıfat Serav İlhan'a,

Asistanlığa başladığım ilk günden bu yana asistanlık sürecimi güzelleştiren, sevdiren ve kolaylaştıran arkadaşlarım Cemale HÜSEYNLİ, Ayşe Handenur BAYRAKTAR, Sevda HAJİYEVA, Deha ONAR, Ezgi Sıla AHİ ÜSTÜN, Hamide KUTLU CANSEVER, Burçin ŞEN, Hilal ERDOĞAN ve bütün asistan arkadaşlarıma,

Hayatımın her döneminde yanımda olan, sevgi ve desteklerini her zaman hissettiren sevgili anneme, kardeşlerime, teyzeme ve hayatımıza renk katan yeğenim Kerem'e,

Varlığı ile kendimi çok şanslı hissettiğim, desteğini esirgemeyen, her zaman yanımda olan sevgilim Caner KAYMAK'a,

En içten teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Betül YILDIRIM

İÇİNDEKİLER

Etik Beyan	ii
Özgünlük Raporu	iii
Kabul Onay Sayfası	iv
Önsöz	v
İçindekiler	vi
Simgeler ve Kısaltmalar	ix
Şekiller Dizini	x
Tablolar Dizini	xi

1. ÖZET	1
2. ABSTRACT	3
3. GİRİŞ VE AMAÇ	5
4. GENEL BİLGİLER	8
4.1. Tanım	8
4.2. Tarihçe	8
4.3. Modern Tanı Kriterleri	8
4.4. Epidemiyolojisi	9
4.5. Şizofreni Risk Faktörleri	9
4.5.1. Genetik Faktörler	10
4.5.2. Çevresel Faktörler	11
4.6. Şizofreni Patogenezi	12
4.6.1. Nörokimyasal Yaklaşım	12
4.6.2. Şizofreninin Gelişimsel Bozukluk Hipotezi	12
4.7. Şizofrenide Bilişsel Belirtiler	13
4.7.1. Dikkatte Bozulma	14
4.7.2. Yürütücü İşlevlerde Bozulma	15
4.7.3. Çalışma Belleğinde Bozulma	15
4.7.4. İşlem Hızında Bozulma	16
4.7.5. Dil, Algı, Görsel-Uzaysal Yetenek ve Motor Hızı	16
4.8. Bilişsel Bozulmanın Klinik Önemi	16
4.9. Bilişsel Bozulmanın Klinik Seyri	17
4.10. Şizofrenide Bilişsel Bozulmanın Tedavisi	18
4.11. Tedaviye Dirençli Şizofreni	19

4.12. Klozapin	20
5. GEREÇ VE YÖNTEM	23
5.1. Çalışma Örneklemi	23
5.2. Veri Toplama Araçları	24
5.2.1. Sosyodemografik Veri Formu	24
5.2.2. Wechsler Yetişkinler İçin Zeka Testi (WAIS-R)	24
5.2.3. Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (PANSS)	24
5.2.4. Kısa İşlevsel Faaliyetler Anketi (KİDÖ)	25
5.2.5. Nöropsikolojik Testler	25
5.2.5.1. Sürekli Performans Testi (SPT)	25
5.2.5.2. Wisconsin Kart Eşleme Testi (WKET)	26
5.2.5.3. N-geri Testi	27
5.2.6. Kan Örneklerinin Toplanması ve Laboratuvar Çalışması	27
5.2.6.1. Serum Matur-BDNF ve Pro-BDNF Düzeylerinin Hesaplanması	27
5.2.6.2. Kan Klozapin ve Norklozapin Düzeylerinin Hesaplanması	28
5.3. İstatistiksel Analiz	28
6. BULGULAR	29
6.1. Çalışmaya Katılan Hastaların Sosyodemografik ve Klinik Özellikleri	29
6.2. Katılımcıların Tedavi Öncesi ve Sonrası Pro-BDNF, Matur-BDNF, PANSS ve KİDÖ Puanlarının Karşılaştırılması	30
6.3. Katılımcıların Tedavi Öncesi ve Sonrası Bilişsel Test (N-GERİ, WKET, SPT) Puanlarının Karşılaştırılması	31
6.4. Katılımcıların Sigara Kullanma Durumlarına Göre Tedavi Öncesi ve Sonrası Serum Pro-BDNF ve Matur-BDNF Düzeylerinin Karşılaştırılması	31
6.5. Katılımcıların Sigara Kullanma Durumlarına Göre Tedavi Öncesi ve Sonrası ve Bilişsel Test Puanlarının Karşılaştırılması	32
6.6. Tedavi Öncesi Pro-BDNF ve Matur-BDNF Düzeylerinin PANSS, KİDÖ, Bilişsel Test Puanları ile İlişkisi	33
6.7. Tedavi Sonrası Pro-BDNF ve Matur-BDNF Düzeylerinin PANSS, KİDÖ, Bilişsel Test Puanları ile İlişkisi	35
6.8. Tedavi Öncesi ve Sonrası Pro-BDNF ve Matur-BDNF Düzeylerindeki Değişimin, PANSS, KİDÖ Puanlarındaki Değişim ve Klozapin – Norklozapin Düzeyleri ile İlişkisi	37
6.9. Tedavi Öncesi ve Sonrası Pro-BDNF ve Matur-BDNF Düzeylerindeki Değişimin Bilişsel Testlerdeki Değişim ve Klozapin – Norklozapin Düzeyleri ile İlişkisi	39
6.10. Tedavi Öncesi ve Sonrası Pro/Matur-BDNF Düzeylerinin Bilişsel Test Puanlarındaki değişim ile İlişkisi	41

7. TARTIŞMA	42
8. SONUÇ VE ÖNERİLER	49
9. KAYNAKLAR	50
10. EKLER	59
Ek-1: Onam Formu	59
Ek-2: Veri Toplama Formu	61
Ek-3: Pozitif-ve-Negatif-Sendrom-Ölçeği-PANSS	62
Ek-4: Kısa İşlevsel Faaliyetler Anketi	71



SİMGELER VE KISALTMALAR

BDNF	: Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör
PANSS	: Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği
KİDÖ	: Kısa İşlevsel Faaliyetler Anketi
NDMC	: N-desmetilklozapin
SPT	: Sürekli Performans Testi
SPT-OE	: Sürekli Performans Testi- omission error
SPT-CE	: Sürekli Performans Testi- comission error
TDŞ	: Tedaviye Dirençli Şizofreni
WKET	: Wisconsin Kart Eşleme Testi
WKET-TK	: Wisconsin Kart Eşleme Testi-Tamamlanan kategori
WKET-PH	: Wisconsin Kart Eşleme Testi-Perseversyon Hatası

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 4.1. Şizofrenide Bilişsel Belirtiler	14
Şekil 4.2. Bilişsel Bozulmanın Klinik Seyri.....	17



TABLÖLER DİZİNİ

Tablo 4.1.	Şizofreninin patofizyolojik modelleriyle ilgili geniş ölçekli genom çapında ilişkilendirme çalışmalarındaki (GWAS) dikkate değer genetik ilişkiler.....	10
Tablo 4.2.	Şizofreni ile ilişkili Çevresel Risk Faktörleri.....	11
Tablo 6.1.	Katılımcıların sosyodemografik ve klinik özellikleri.....	29
Tablo 6.2.	Katılımcıların tedavi öncesi ve altıncı ayda pro-matur-BDNF düzeyleri ve ölçek puanları ve istatistiksel analiz sonuçları	30
Tablo 6.3.	Katılımcıların tedavi öncesi ve altıncı aydaki bilişsel test puanları ve istatistiksel analiz sonuçları.....	31
Tablo 6.4.	Sigara kullanan ve kullanmayan katılımcıların tedavi öncesi ve sonrası serum pro-BDNF, matur-BDNF düzeyleri ve istatistiksel analiz sonuçları	32
Tablo 6.5.	Sigara kullanan ve kullanmayan katılımcıların tedavi öncesi ve sonrası bilişsel test puanlarının ortalaması ve istatistiksel analiz sonuçları	33
Tablo 6.6.	Tedavi öncesi pro-BDNF ve matur-BDNF düzeyleri ile ölçek puanları ve bilişsel test puanları arasındaki ilişki.....	34
Tablo 6.7.	Tedavi sonrası pro-matur-BDNF düzeyleri ile ölçek puanları ve bilişsel test puanları arasındaki ilişki	36
Tablo 6.8.	Tedavi öncesi ve sonrası Pro-BDNF ve Matur-BDNF düzeylerindeki değişimin, PANSS, KİDÖ puanlarındaki değişim ve klozapin-norklozapin düzeyleri ile ilişkisi	38
Tablo 6.9.	Tedavi öncesi sonrası Pro-BDNF ve Matur-BDNF düzeylerindeki değişimin, bilişsel testlerdeki değişim ve klozapin-norklozapin düzeyleri ile ilişkisi	40
Tablo 6.10.	Tedavi Öncesi ve Sonrası Pro/Matur-BDNF Düzeylerinin Bilişsel Test Puanlarındaki değişim ile ilişkisi	41
Tablo 7.1.	Tedaviye dirençli şizofreni hastalarında klozapin tedavisinin bilişsel testler üzerine etkisini araştıran çalışmalar.....	43
Tablo 7.2.	Antipsikotik tedavi ile periferik BDNF değişimi ile ilgili çalışmalar	45
Tablo 7.2.	Şizofreni hastalarında periferik BDNF düzeyi ile bilişsel bozulma arasında ilişkiyi inceleyen kesitsel çalışmalar	47

1. ÖZET

Tedaviye Dirençli Şizofreni Hastalarında Klozapin Tedavisinin Nörotrofik Faktörler Üzerine Etkisi ve Tedavi Yanıtının Bu Faktörler ile İlişkisi

Amaç: Şizofreni etiyolojisinde gelişimsel bozukluk hipotezi doğrultusunda en çok araştırılan molekül Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör (BDNF) olmuştur. BDNF ekspresyonundaki değişiklikler, tümü şizofreninin patofizyolojisinde yer alan nöral gelişim bozukluklarına, migrasyon bozukluklarına ve bağlantı kopmalarına, değişmiş nöral plastisiteye ve yapısal anormalliklere yol açabilir. Pro-BDNF ve matur-BDNF olmak üzere iki farklı formda salınır ve birbirine karşıt fizyolojik yanıtı vardır. Tedaviye dirençli şizofreni (TDŞ) hasta grubunda klozapin tedavisinin serum pro-BDNF ve matur-BDNF izoformları seviyesi üzerine etkisi ve bunun bilişsel bozulma ve tedavi yanıtı ile ilişkisi araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve yöntem: Çalışmaya TDŞ tanısı olan 18 hasta dahil edilmiştir. Klozapin tedavisi başlamadan önce klinik değerlendirme için Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (PANSS), Kısa İşlevsel Faaliyetler Anketi (KİDÖ) ve bilişsel değerlendirme için Sürekli Performans Testi (SPT), Wisconsin Kart Eşleme Testi (WKET), N-geri Testi yapılmıştır. Aynı değerlendirmeler tedavinin altıncı ayında tekrar yapılmıştır. Hem tedavi öncesi hem de tedavi sonrası serum pro-BDNF ve matur-BDNF ölçümü için hastalardan kan numunesi alınmıştır. Değişkenler arasındaki ilişkinin yönü ve gücü Spearman korelasyon katsayıları ile incelenmiştir.

Bulgular: Klozapin tedavisi altındaki hasta grubunun tedavi öncesi ve altıncı ay kontrolleri incelendiğinde serum pro-BDNF değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı azalma saptanırken matur-BDNF düzeylerinde fark saptanmamıştır. Klozapin tedavisi altındaki hasta grubunun tedavi öncesi ve altıncı ayda uygulanan bilişsel testleri incelendiğinde, çalışma belleğini değerlendiren Wisconsin kart eşleme testi tamamlanan kategori (WKET-TK) puanında 6. ayda tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı artış, perseverasyon hatası (WKET-PH) ve SPT-OE puanlarında ise istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş saptanmıştır. Ancak tedavi sonrası pro-BDNF ve matur-BDNF ile bilişsel testlerdeki değişim arasında ilişki bulunmamıştır.

Sonuç: Sonuç olarak çalışmamızda TDŞ hastalarında klozapin tedavisi sonrası apoptotik etkilere sahip olduğu bilinen pro-BDNF düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir

düşüş saptanmıştır. Ancak bu değişimin bilişsel test performansındaki değişim ile bir ilişkisi bulunamamıştır.

Anahtar Kelimeler: Tedaviye dirençli şizofreni, klozapin, bilişsel bozulma, pro-BDNF, matur-BDNF



2. ABSTRACT

The Effect of Clozapine Treatment on Neurotrophic Factors in Treatment-Resistant Schizophrenia Patients and the Relationship of Treatment Response

Aim: In the etiology of schizophrenia, the most extensively investigated molecule in line with the developmental disorder hypothesis is Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF). Changes in BDNF expression can lead to neural developmental disorders, migration disorders, disconnections, altered neural plasticity, and structural abnormalities, all of which are implicated in the pathophysiology of schizophrenia. BDNF is released in two different forms: pro-BDNF and mature BDNF, each with opposing physiological responses. This study aims to explore the impact of clozapine treatment on the levels of serum pro-BDNF and mature BDNF isoforms in the treatment-resistant schizophrenia (TRS) patient group and its relationship with cognitive impairment and treatment response.

Materials and Methods: The study included 18 patients diagnosed with TRS. Before the initiation of clozapine treatment, clinical assessment was conducted using the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS), the Functioning Assessment Short Test (FAST), and cognitive evaluation involved the Continuous Performance Test (CPT), Wisconsin Card Sorting Test (WCST), and N-back Test. The same assessments were repeated at the sixth month of treatment. Blood samples were obtained from patients both before and after treatment for the measurement of serum pro-BDNF and mature BDNF. The direction and strength of the relationship between variables were examined using Spearman correlation coefficients.

Results: When the pre-treatment and sixth-month controls of the patient group under clozapine treatment were examined, a statistically significant decrease was observed in serum pro-BDNF values, while no significant difference was found in mature BDNF levels. Regarding the cognitive tests administered before and after the sixth month of clozapine treatment, there was a statistically significant increase in the Wisconsin Card Sorting Test Completed Categories (WKET-TK) score compared to pre-treatment, and a statistically significant decrease in perseveration errors (WKET-PH) and SPT-OE scores. However, no relationship was found between post-treatment pro-BDNF and mature BDNF levels and changes in cognitive tests.

Conclusions: As a result, our study identified a statistically significant decrease in pro-BDNF levels, known to have apoptotic effects, following clozapine treatment in patients with Treatment-Resistant Schizophrenia (TRS). However, no relationship was found between this change and the alteration in cognitive test performance.

Key words: Treatment-resistant schizophrenia, clozapine, cognitive impairment, pro-BDNF, mature BDNF



3. GİRİŞ VE AMAÇ

Şizofreni; kişinin düşünce, algı, lisan kullanımı, iradi davranış, duygulanım gibi birçok zihinsel işlevinde yaygın bozulmalara yol açan bir ruhsal bozukluktur. Normal zihinsel işlevlerde bozulma veya abartılma ile ortaya çıkan sanrılar, varsanılar, konuşma ve davranış bozuklukları pozitif belirtiler olarak tanımlanırken; normal zihinsel işlevlerde azalma veya yokluk ile ortaya çıkan aloji, avolüsyon, duygulanımda küntleşme, anhedoni negatif belirtiler olarak tanımlanır. Ayrıca şizofrenide dikkat, bellek ve yürütücü işlevler gibi bilişsel bozukluklar sık görülür ve bunlar işlevsellikte bozulmaya önemli ölçüde katkıda bulunur (1).

Şizofreni tanılı bireylerde beklenen yaşam süresi, tedavi için kullanılan ilaçların yan etkileri, kardiyovasküler ve metabolik komorbiditeler, sigara ve alkol kullanımı, kötü beslenme, hareketsizlik, sağlık arama davranışında azalma ve intihar riskinin daha yüksek olması gibi nedenlerle, genel popülasyona göre daha kısadır (2). Şizofreninin prevalansı diğer hastalıklara göre düşük olmasına rağmen 2016 yılında dünya genelinde en fazla yeti yitimine neden olan 310 hastalık arasında 12. sırada olduğu hesaplanmıştır. Hastalara bakım veren aile bireyleri de dahil edildiğinde, şizofreninin gerçek yükünün daha yüksek olabileceği tahmin edilmektedir (3).

Şizofreninin gelişimsel bozukluk hipotezi; nöron migrasyonundaki bozukluklar, kopukluklar ve nöral plastisitedeki değişikliklerin neden olduğu anormal yapısal gelişimin ve olgunlaşmanın şizofreni patogenezinde önemli olduğunu varsaymaktadır. Nörotrofinler ve özellikle beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF); nörogenез, nöronal hayatta kalma, hücre göçü ve nöral gelişim yollarının normal olgunlaşması için önemlidir (4). BDNF ayrıca yetişkin beyninde nöronal bütünlüğü düzenler, sinaptik plastisiteyi teşvik eder; dopamin, GABA, serotonin ve glutamat dahil olmak üzere nörotransmitterlerin sentezini, metabolizmasını ve salınımını modüle etmede önemli bir rol oynar (5). Bu moleküllerin ekspresyonu ve/veya işleyişindeki değişiklikler, tümü şizofreninin patofizyolojisinde yer alan nöral gelişim bozukluklarına, migrasyon bozukluklarına ve bağlantı kopmalarına, değişmiş nöronal plastisiteye ve yapısal anormalliklere yol açabilir. Endoplazmik retikulumda pre-pro-BDNF formunda sentezlenen ve golgi cisimciği aracılığıyla trans-golgi ağına hareket eden bu faktör, matur-BDNF ya da pro-BDNF olarak salgılanır ve trombositlerde yüksek oranda depolanır (6).

Matur-BDNF, merkezi sinir sisteminde çoğalma, büyüme ve nöroplastisite gibi hayatta kalma mekanizmalarını aktive eden Trk reseptörleri ailesinden Trk-B'ye bağlanır. Bunun

aksine, pro-BDNF p75 nörotrofin reseptörüne (p75NTR) bağlanır ve apoptotik yolları aktive edip, aksonal ve dendritik budanma dahil, nöronal yeniden şekillenmeyi indükler (6). BDNF, şizofreninin patofizyolojisine ve antipsikotik tedavi yanıtına katkıda bulunan ve en kapsamlı şekilde çalışılan nörotrofindir. Beyin BDNF'sinin şizofreni ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (7) ancak şizofreni hastalarının serum BDNF düzeylerinin değerlendirildiği çalışmalarda sonuçlar tutarsız ve tartışmalı bulunmuştur. Bazı çalışmalarda, şizofreni hastalarında serum BDNF düzeylerinin sağlıklı kontrollere kıyasla azaldığı bildirilirken (8), bazı çalışmalarda arttığı gösterilmiştir (9). Bir meta-analiz, şizofrenide serum BDNF düzeylerinin düştüğünü, ancak sonuçlarda önemli bir heterojenlik olduğunu göstermiştir (8). BDNF düzeyleri ile ilgili heterojen bulguların nedenlerinden biri hem matur-BDNF hem de pro-BDNF formun birlikte değerlendirilmesi ile açıklanabilir.

Şizofreni hastalarında BDNF formlarını ayrı ayrı değerlendiren az sayıda çalışma vardır. Yesilkaya ve arkadaşlarının (10) şizofreni ve sağlıklı kontrollerde BDNF formlarını karşılaştırdığı kesitsel çalışmada, kontrollere kıyasla şizofreni hastalarında serum pro-BDNF düzeylerinde anlamlı bir fark olmadığı bulunmuştur. Özetle şizofreni hastalarında BDNF değerlerini kontrollerle kıyaslayan çalışmalarda sonuçlar tutarsızdır. Farklı çalışmaların sonuçlarındaki bu tür farklılıkların nedeni, pro-BDNF ile matur-BDNF düzeylerinin kantitatif değerinden ziyade, aralarındaki oranın önemli olmasından kaynaklanıyor olabilir.

Bu çalışmada tedaviye dirençli şizofreni hastalarında klozapin tedavisi öncesi ve sonrası bilişsel işlevler, tedavi yanıtı ve işlevsellik ile kan pro-BDNF, matur-BDNF arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlanmıştır. Araştırmamızın temel hipotezi; klozapin tedavisi sonrası azalan pro-BDNF/matur BDNF oranının tedaviye yanıt, bilişsel işlevlerde iyileşme ve işlevselliğin artması ile ilişkili olacağı şeklindedir.

Araştırmadan elde edilen sonuçlar ile pro-BDNF ve matur-BDNF düzeylerinin ve oranının şizofreni hastalarında bilişsel işlevlerin iyileşmesinin yordayıcısı olarak kullanılıp kullanılamayacağı, tedaviye yanıt için objektif bir değerlendirme aracı olup olmayacağı incelenecektir. Ayrıca belirti şiddeti ve tedavi yanıtı ile ilişkisi göz önüne alınarak, tedaviye dirençli şizofreni hastalarına yönelik yeni ilaç geliştirme çalışmalarında BDNF formlarının rolüne dikkat çekmek ve tedaviye dirençli grubun daha erken belirleyip rehabilitasyon programlarına yönlendirmek amaçlanmaktadır.

Çalışmanın hipotezleri aşağıda sıralanmıştır:

- Klozapin tedavisi sonrası serum pro-BDNF düzeyi azalırken matur-BDNF düzeyi artacaktır.
- Serum pro-BDNF düzeyi ile bilişsel testler arasında negatif ilişki, matur-BDNF düzeyi ile bilişsel testler arasında pozitif ilişki vardır.
- Klozapin tedavisi sonrası serum pro-BDNF düzeyi değişimi ile bilişsel test puanlarının değişimi arasında negatif ilişki ve matur-BDNF düzeyi değişimi ile bilişsel test puanlarının değişimi ile pozitif ilişki vardır.



4. GENEL BİLGİLER

4.1. Tanım

Şizofreni; kişinin düşünce, algı, lisan kullanımı, iradi davranış, duygulanım gibi birçok zihinsel işlevinde yaygın bozulmalara yol açan bir ruhsal bozukluktur. Şizofreni, tüm psikiyatrik hastalıkların en ciddilerinden biri olarak kabul edilmektedir. Şizofreni tanısı olan birçok kişi tam olarak iyileşmez ve sonuçları iyi olanlarda bile, sosyal izolasyon, damgalanma ve partner bulma şansının azalması gibi yaşamı değiştiren sonuçları vardır (11).

4.2. Tarihçe

Kraepelin (1856-1929) ilk olarak geniş psikoz grubundan organik psikozları ayırmış ve daha sonra ve en önemlisi birincil psikotik bozuklukların iki ana grubunu tanımlamıştır: Manik depresif psikoz ve dementia praecox (12). İki farklı kategori tanımlamak için uzun vadeli prognoz ve hastalığın seyrini temel özellikler olarak kullanmış. O zamanki varsayım, kötüleşen ve geri döndürülemez olduğu düşünülen dementia praecox'un aksine, tüm afektif psikozların kötüleşmeyen bir gidişata sahip olduğu yönündeymiş (13). 1911 yılında Eugen Bleuler (1857-1939) tarafından, hastalığın temel özelliği olduğunu düşündüğü psişik işlevlerin "bölünmesini" belirtmek için "şizofreni" adını önerilmiştir. Bleuler hastalığın tanımını birincil ve ikincil semptomlar şeklinde yapmıştır. Dört birincil semptomu ("Dört A"); anormal çağrışımlar, otistik davranış ve düşünme, anormal duygulanım ve ambivalans şeklinde tanımlamıştır. Bleuler, halüsinasyonları, sanrıları, sosyal geri çekilmeyi ve inisiyatif azalmasını, hastalığın bireysel ve çevresel koşulların uyum kapasitesine bağlı olan ikincil belirtileri olarak değerlendirmiştir (13). Kurt Schneider (1887- 1967) düşünce bozukluklarını sınıflandırırken, hastalığın en karakteristik özelliği olan bir grup semptomu tanımlayarak şizofreni teşhisini daha güvenilir hale getirmeye çalışmıştır (13). Birinci sıra semptomlar olarak adlandırılan semptomlar arasında halüsinasyonlar, düşünce geri çekilmesi, düşünce eklenmesi, düşünce yayılması, sanrısız algılar ve dış etkenler tarafından yapılan veya etkilenen duygu ve eylemlerin deneyimlenmesi yer alıyordu (13).

4.3. Modern Tanı Kriterleri

Amerika Birleşik Devletleri'nde, Amerikan Psikiyatri Birliği'nin (APA) Zihinsel Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı (DSM), ikinci baskısında (DSM-II), şizofreni

teşhisini koymak için Bleulerian ölçütlerinden büyük ölçüde etkilenmiştir. O dönemde bu alanda Adolph Mayer, Harry Stack Sullivan ve Freudcu takipçilerin teorileri gibi psikolojik ve psikososyal teorilerin hakimiyeti, Bleuler'in şizofreni görüşünün benimsenmesi için verimli bir zemin oluşturmuş ve şizofreni tanısı için geniş ve keyfi olarak uygulanan kriterlerin ortaya çıkmasına yol açmış, bazen tanı oranını oldukça yüksek hale getirmiştir (14).

Şizofreni tanı kriterlerinde DSM-II ile DSM-III arasındaki değişiklikler, önceki tanısal sınıflandırma sistemlerinden büyük kavramsal farklılıklar göstermiş ve mevcut terminolojinin temelini oluşturmuştur (14). DSM-III, şizofreniyi ilk kez çok daha dar bir şekilde tanımlamış, Schneiderian kavramlara daha fazla vurgu yapmış ve çok eksenli bir tanı sistemini oluşturmuştur (14). İkincil teşhis, işlevsellğe etkisi ve ilgili tıbbi hastalık ve ciddiyet gibi boyutlar tanı kriterlerine dahil edilmiştir (15). Mevcut tanı kriterleri şizofreni için DSM-5 kriterleri 2013 yılında yayımlandı ve DSM-IV'ün temel yapısını korurken bazı önemli değişiklikler mevcuttur (15). Tanı için semptom eşiği, DSM-IV-TR'de 1 temel semptomdan en az 1 semptoma yükseltildi (16). Temel semptomlar sanrılar, halüsinasyonlar, dezorganize konuşma, dezorganize veya katatonik davranışlar ve negatif semptomlar olmaya devam ediyor (16).

4.4. Epidemiyolojisi

Şizofreni için istatistikler, yüz kişiden birinin yaşamı boyunca şizofreniye yakalanacağı yönündedir. Bir meta-analizden elde edilen kanıtlara göre sıklığı erkeklerde kadınlara göre orta derecede daha yüksektir (erkek/kadın isindans oranı: 1.70 [%95 GA 1.46-1.97] (17)). Şizofreni başlangıç yaşı tipik olarak erken yetişkinlik dönemidir (11). Şizofreninin prevalansı diğer hastalıklara göre düşük olmasına rağmen 2016 yılında dünya genelinde en fazla yeti yitimine neden olan 310 hastalık arasında 12. sırada olduğu hesaplanmıştır. Hastalara bakım veren aile bireyleri de dahil edildiğinde, şizofreninin gerçek yükünün daha yüksek olabileceği tahmin edilmektedir (3). Şizofreni tanılı bireylerde beklenen yaşam süresi, tedavi için kullanılan ilaçların yan etkileri, kardiyovasküler ve metabolik komorbiditeler, sigara ve alkol kullanımı, kötü beslenme, hareketsizlik, sağlık arama davranışında azalma ve intihar riskinin daha yüksek olması gibi nedenlerle, genel popülasyona göre 10-15 yıl daha kısadır (2).

4.5. Şizofreni Risk Faktörleri

Şizofreninin nedenleri çok sayıda potansiyel risk ve koruyucu faktörle birlikte karmaşık ve heterojendir ve literatür genetik ve çevresel risk faktörlerine ve bunların etkileşimlerine işaret ediyor (18).

4.5.1. Genetik Faktörler

Aile çalışmaları, şizofreni hastalarının biyolojik akrabalarının, ilişkinin yakınlığı ve etkilenen akraba sayısı ile orantılı olarak, genel popülasyona göre daha yüksek risk taşıdığını göstermiştir (18). Genetik bağlantı (linkage) araştırmaları 1, 2q, 3q, 4q, 5q, 6p, 6q, 8p, 10p, 13q, 15q ve 22q gibi çeşitli kromozomal bölgeler şizofreni riskiyle bağlantılı olduğunu bulmuştur ancak bu bağlantı lokuslarının çoğu bağımsız olarak kopyalanamamış ve bu lokuslardaki genlerin sayısı birkaç ila birkaç bin gen arasında değiştiğinden neden olan genetik varyantın tam olarak belirlenmesinde daha fazla zorluk yaratmıştır (19). Bağlantı çalışmalarının aksine, genetik ilişkilendirme çalışmaları, hangi genetik varyasyonların nöropsikiyatrik bozukluklara yatkınlık oluşturabileceği hakkında bilgi verir (19). Güçlü bir şekilde ilişkilendirilen aday genlerden bazıları arasında neuregulin geni NRG1, Notch reseptör 4 geni NOTCH4, dopamin reseptörlerini kodlayan genler (DRD3) ve serotonin reseptörlerini kodlayan genler (HTR24) yer alıyor (19). Şizofreninin patofizyolojik modelleriyle ilgili geniş ölçekli genom çapında ilişkilendirme çalışmalarındaki (GWAS) dikkate değer genetik ilişkiler Tablo 4.1’de özetlenmiştir.

Tablo 4.1. Şizofreninin patofizyolojik modelleriyle ilgili geniş ölçekli genom çapında ilişkilendirme çalışmalarındaki (GWAS) dikkate değer genetik ilişkiler

Dopaminerjik Nörotransmisyon	DRD2
Glutamaterjik Nörotransmisyon	<i>CLCN3, GRIA1, GRIN2A, GRM3, SRR</i>
Ca ⁺² iyon kanalı ve sinyal iletimi	<i>CACNA1C, CACNA1D, CACNA1I, CACNB2, HCN1, KCNB1, RIMS1</i>
G protein ilişkili reseptör sinyali	<i>GPR98, GRM3</i>
Diğer sinaptik fonksiyon ve plastisite	<i>ARC, CNTN4, MAGI2, NMDAR, SNAP91</i>
Nörogelişimsel	<i>FXR1, FYN, SATB2, SLC39A8</i>
İmmün sistem	<i>Major histocompatibility complex (MHC) genes: HLA-DQB1, HLA-DRA, HLA-DRB1</i> <i>Kompleman sistem: C4A, C4B</i> <i>FMR1</i> <i>PTGS2</i>

4.5.2. Çevresel Faktörler

Son birkaç on yılda yapılan araştırmalar, genetik faktörlerin şizofreninin başlangıcını tamamen açıklamadığını ileri sürüyor. Şizofreni oldukça kalıtsal olmasına rağmen, genetik faktörlerin katkısı, ilgili genetik faktörün türüne bağlı olarak önemli ölçüde değişmektedir (20). Çevresel risk faktörleri tablo 4.2’de özetlenmiştir.

Tablo 4.2. Şizofreni ile İlişkili Çevresel Risk Faktörleri

Doğum mevsimi	Şizofreni hastalarında yaklaşık %5-8 kış doğum fazlalığı doğum mevsimini riski arttırdığını düşündürmektedir (20).
Obstetrik komplikasyonlar	Hipoksiyi içeren komplikasyonlarla artan risk (21).
Maternal enfeksiyonlar	Birinci ve ikinci trimester enfeksiyonları ile artan risk (22)
Postnatal enfeksiyonlar	Hospitalizasyonu gerektirecek kadar ciddi enfeksiyonlar riski artırdığına dair kanıtlar vardır (23).
Madde kullanımı	Özellikle kannabis kullanımıyla artan risk bildirilmiştir (24).
Beslenme	Birinci ve ikinci trimesterde yetersiz beslenme, düşük D vitamini ve folat ve demir düzeyleri, yüksek homosistein düzeyi ile artmış risk bulunmuştur (25).
Otoimmün hastalıklar	Artan risk ve ciddi doğum sonrası enfeksiyonla etkileşim (22).
Çocukluk çağı travması	16 yaş altındaki travmaların riski artırabileceği bulunmuştur (22).
Büyük şehirde doğmak ve yaşamak	
Sosyal statü	Düşük sosyal statüyle artan risk (25).
Stres	
Azınlık grupta olmak ve göç	
Yetersiz sosyal destek	
İleri baba yaşı	

4.6. Şizofreni Patogenezi

4.6.1. Nörokimyasal Yaklaşım

Şizofreni etiyolojisinde, 1960'lı yıllarda ilk antipsikotik olan klorpromazinin şizofreni hastalarının pozitif semptomlarını başarıyla tedavi etmesi üzerine dopamin hipotezi öne sürülmüştür. Ancak dopamin hipotezinin pozitif belirtileri açıklamadaki gücü yanında, negatif belirtileri ve bilişsel belirtileri açıklamakta yetersiz kalmıştır (26). Yapılan araştırmalar ile birlikte şizofreni etiyolojisinde dopamin hipotezi sonrasında, glutamat, γ -aminobutirik asit (GABA), serotonin, adenosin gibi nörotransmitterler ile ilgili başka hipotezler ortaya atılmıştır (27). Bununla birlikte, bu hipotezlerin hiçbirisi bu hastalığın patogenezi tam olarak açıklayamamaktadır. Mevcut konsept ve tedavi hala hastalığın dopaminerjik hipotezine dayanmasına rağmen, mevcut diğer hipotezler ve her yeni hipotez şizofreni tedavisinde farklı yollar açmaktadır.

4.6.2. Şizofreninin Gelişimsel Bozukluk Hipotezi

Nöron migrasyonundaki bozuklukların ve nöral plastisitedeki değişikliklerin neden olduğu anormal yapısal gelişimin ve olgunlaşmanın şizofreni patogenezi önemli olduğunu varsaymaktadır. Şizofreninin nörogelişimsel modeli klinik, epidemiyolojik, genetik ve beyin görüntüleme çalışmalarına dayanmaktadır ve şizofreni gelişme riskinin artmasının, hastalığın başlangıcından yıllar önce genetik ve çevresel faktörlerin neden olduğu anormal beyin gelişimine bağlı olduğunu varsaymaktadır. Şizofreni için olası nörogelişimsel mekanizmalar muhtemelen miyelinasyonun azalmasını ve prefrontal kortekste uyarıcı-inhibitör dengenin bozulmasını içermektedir (28).

Nörotrofinler ve özellikle beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF); nörogenez, nöronal hayatta kalma, hücre göçü ve nöral gelişim yollarının normal olgunlaşması için önemlidir (4). BDNF ayrıca yetişkin beyinde nöronal bütünlüğü düzenler, sinaptik plastisiteyi teşvik eder; dopamin, GABA, serotonin ve glutamat dahil olmak üzere nörotransmitterlerin sentezini, metabolizmasını ve salınımını modüle etmede önemli bir rol oynar (5). Bu moleküllerin ekspresyonu ve işleyişindeki değişiklikler, tümü şizofreninin patofizyolojisinde yer alan nöral gelişim bozukluklarına, migrasyon bozukluklarına ve bağlantı kopmalarına, değişmiş nöronal plastisiteye ve yapısal anormalliklere yol açabilir.

Endoplazmik retikulumda pre-pro-BDNF formunda sentezlenen ve golgi cisimciği aracılığıyla trans-golgi ağına hareket eden bu faktör, matur-BDNF ya da pro-BDNF olarak salgılanır ve trombositlerde yüksek oranda depolanır (6). Matur-BDNF, merkezi sinir sisteminde çoğalma, büyüme ve nöroplastisite gibi hayatta kalma mekanizmalarını aktive eden Trk (tropomyosin reseptör kinaz) reseptörleri ailesinden Trk-B'ye bağlanır. Bunun aksine, pro-BDNF p75 nörotrofin reseptörüne (p75NTR) bağlanır ve apoptotik yolları aktive edip, aksonal ve dendritik budanma dahil, nöronal yeniden şekillenmeyi indükler (6).

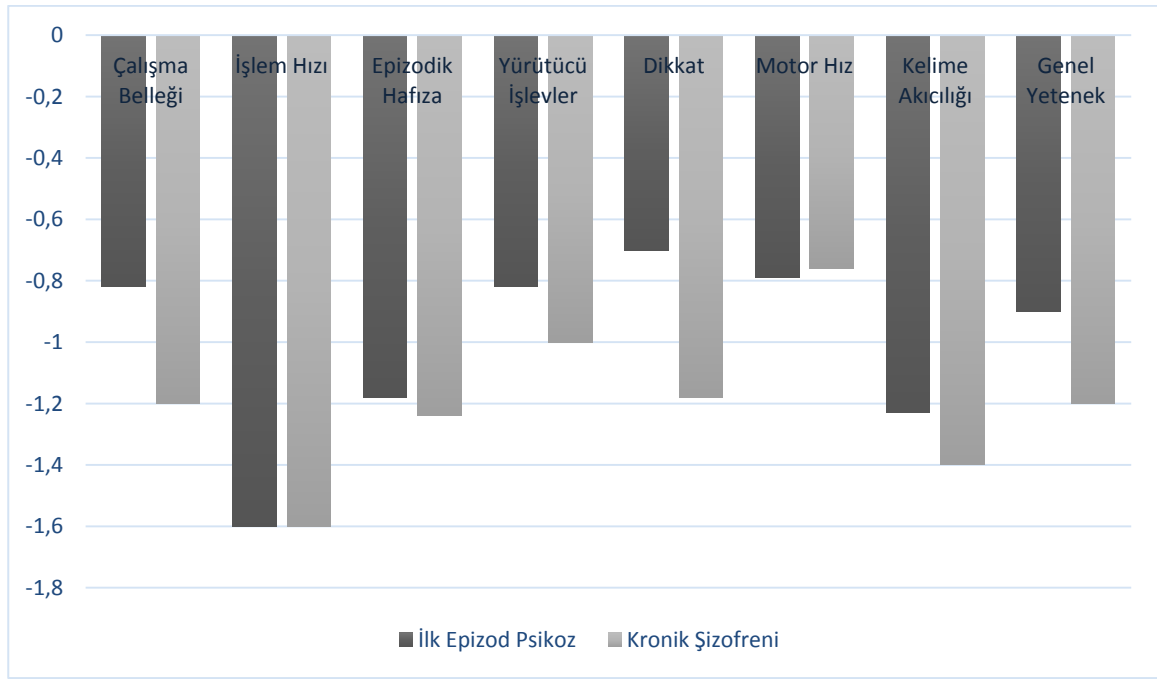
Pro-BDNF ve matur-BDNF seviyeleri arasındaki denge, beyin gelişiminin belirli aşamalarında ve beynin farklı bölgelerinde değişiklik gösterir (29). Erken postnatal dönemde daha pro-BDNF konsantrasyonu baskınken, matur-BDNF yetişkinlikte baskın olduğu gösterilmiştir (30). Ergenlik döneminde pro-BDNF seviyelerindeki artış, bunu takiben yetişkinlik döneminde oluşan matur-BDNF seviyelerindeki artış, nöronal olgunlaşmada bir rol oynar; bu süreçler arasında, olgunlaşan nöronların sayısında azalma, hasar görmüş veya işlevsiz hücrelerin eliminasyonu ve anormal bağlantıların ortadan kaldırılması bulunmaktadır (29). Pro-BDNF ile matur-BDNF arasındaki dengenin pro-BDNF lehine bir kayması, aşırı apoptozu tetikleyerek sinaptik budamayı artırabilir. Literatür, özellikle erken yetişkinlik ve ergenlik dönemlerinde meydana gelen aşırı sinaptik budamanın, şizofreni gelişiminde önemli bir rol oynadığı konusunda güçlü kanıtlar sunmaktadır.

4.7. Şizofrenide Bilişsel Belirtiler

Şizofrenide bilişsel bozulma hastalığın temel bir özelliğidir ve bilişsel bozulmanın doğasını ve seyrini anlamak hastalığın patofizyolojisini anlaşılmasına katkı sağlayabilir. Şizofreni tanısı alan bireylerin hastalık öncesi dönemden başlangıç sonrası döneme kadar bilişsel gerileme yaşadıklarına yaygın olarak inanılmaktadır (31). Bilişsel bozulma, antipsikotik tedaviye başlanmadan önce mevcuttur ve psikotik semptomlardan kaynaklanmadığı düşünülmektedir (31). Şizofrenideki çeşitli nörobilişsel bozuklukların çoğunun, toplumsal işlevsellikte zorluk, problem çözme becerilerinde zorluk, psikososyal rehabilitasyon programlarında başarının azalması ve istihdamı sürdürmemeye gibi işlevsel sonuçlarla ilişkili olduğu gösterilmiştir (32). Şizofreninin biyolojisi, işlevi ve tedavisinde nörobilişsel bozulmanın önemine 100 yıldan fazla bir süre önce Kraepelin ve Bleuler tarafından vurgulanmasına rağmen, ne DSM-5'te ne de ICD-11'de bir tanı kriteri olarak yer almaktadır (15). Bununla birlikte, DSM'nin bu en yeni basımının biliş ve bunun engellilikle ilişkisi üzerine kapsamlı tartışmalara yer vermesi dikkat çekicidir (15). Bu tartışmalar, bilişsel işlevlerin ve günlük

işlevselliğin değerlendirilmesinin şizofreni hastalarının değerlendirilmesinin rutin bir parçası olması gerektiği içermektedir (16).

Bir dizi çalışma, çeşitli nörobilişsel test alanlarında, ilk atak ve kronik şizofreni hastalarının, sağlıklı kontrollerin standart sapmasının altında performans gösterdiğini, bazı alanların ise çok daha fazla bozulduğunu göstermiştir (şekil 4.1) (33). Şizofrenide ciddi şekilde bozulduğu en tutarlı şekilde belirtilen alanlar sözel hafıza, yürütücü işlevler, dikkat veya uyanıklık, sözel akıcılık ve motor hızdır (31).



Şekil 4.1. Şizofrenide Bilişsel Belirtiler

Mesholam-Gately RI, Guiliano AJ, Goff KP. Neurocognition in first episode schizophrenia: a meta-analytic review. *Neuropsychology*. 2009;23:315–336; Dickinson D, Ramsey ME, Gold JM. Overlooking the obvious: a meta-analytic comparison of digit symbol coding tasks and other cognitive measures in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 2007;64:532–542'den uyarlanmıştır (33)."

4.7.1. Dikkatte Bozulma

Şizofrenideki temel bilişsel eksiklikler arasında, sürekli dikkatteki bozulma, yani belirli bir uyarın kaynağı veya görevi üzerinde bilişsel aktivitenin odağını sağlama ve sürdürme yeteneğidir ve hastalığın ilk tanımlanmasından bu yana şizofreninin karakteristiği olarak kabul edilmiştir (34).

Posner ve Petersen dikkatin üç ana işleve bölünmesi gerektiğini öne sürer: uyarma (*alerting*), yönlendirme (*orienting*) ve yürütme kontrolü (*executive function*) (35). Uyarma, bir uyarı durumuna ulaşmak ve bu durumu sürdürmek olarak tanımlanır; yönlendirme, duyuşal girdilerden bilgilerin seçilmesidir; yürütme kontrolü ise yanıtlar arasındaki çatışmayı çözmek olarak tanımlanmaktadır (35). Sürekli dikkat (veya uyanıklık veya uyanıklılık dikkati (*vigilance or vigilant attention*)), belirli bir uyarım kaynağı veya görevi üzerinde bilişsel faaliyetlerin odağını sürdürme yeteneğı olarak tanımlanır (36). Sürekli dikkat şizofreni literatüründe en çok çalışılan komponentidir ve metaanalizler şizofrenide orta-ciddi bozulmanın olduğunu öne sürmüşlerdir (31, 37). Dikkatte bozulma, sosyal konuşmaları takip etmede zorluk ve tedavi, terapi veya işle ilgili önemli talimatları takip edememe ile sonuçlanabilir. Okumak veya televizyon izlemek gibi basit aktiviteler zahmetli veya imkânsız hale gelebilir (38).

4.7.2. Yürütücü İşlevlerde Bozulma

Yürütücü işlevler, eylemin ve hedefe yönelik davranışın kontrolünü sağlayan çevresel ihtiyaçlara yönelik bilişsel ve davranışsal tepkilerin sürdürülmesi ve değiştirilmesinde rol oynar (39). Yürütücü işlevler; mevcut ve gelecekteki koşulların dikkate alınmasını, alternatif yanıtların oluşturulmasını ve değerlendirilmesini, belirli bir eylem planının seçilmesini ve uygulanmasını ve çevresel geri bildirime yanıt olarak izlemeyi/yeniden değerlendirmeyi sağlar (39). Bu tür aktivitelerin altında; uzun vadeli bilgi depolarını araştırmak, soyutlama ve planlama, akıl yürütme ve problem çözme becerileri, başlatma, kendini izleme, zihinsel esneklik ve uzun vadeli hedefler için anlık tepkilerin engellenmesi gibi beceriler yatar (39). Toplumun ve bulunulan ortamın kuralları sürekli bir değişim içindedir ve bu alanlardaki başarı genellikle kişinin değişikliklere uyum sağlama yeteneğıyle ölçülür. Akıl yürütme ve problem çözme becerilerinde yetersizlik olan şizofreni hastaları sıklıkla çevrelerinde hızla değişen dünyaya uyum sağlamada zorluk çekerler. Metaanalizler şizofrenide akıl yürütme, problem çözme gibi yürütücü işlevlerde ciddi düzeyde bozulmanın olduğunu öne sürmüşlerdir (40, 41).

4.7.3. Çalışma Belleğinde Bozulma

İlk olarak Miller, Galanter ve Pribram tarafından ortaya atılan bir terim olan çalışma belleğı, "öğrenme, akıl yürütme ve kavrama gibi karmaşık bilişsel görevlerin yerine getirilmesinde bilgiyi geçici olarak depolamak ve değiştirmek için kullanılan bir sistem" olarak tanımlanmıştır (42). Çalışma belleğı, sınırlı miktardaki bilgiyi kısa bir süre (genellikle birkaç saniye) boyunca "çevrimiçi" tutma yeteneğıdir (42).

Çalışma belleği, çeşitli yazarlar tarafından şizofrenide nörobilişsel bozukluğun temel bir bileşeni olarak tanımlanmıştır ve çalışma durumu ve görev süresi gibi günlük işlevsellikle ilişkilidir (43). Ayrıca şizofrenideki çalışma belleği bozukluklarının klinik önemi, çalışma belleği ölçümlerinin şizofrenide bozulan dikkat, planlama, hafıza ve zeka gibi çeşitli diğer nörobilişsel alanlarla sahip olduğu güçlü korelasyonlardan kaynaklanmaktadır (43).

4.7.4. İşlem Hızında Bozulma

Psikometrik olarak, işlem hızı bir denegın kısa bir süre içinde tamamlayabileceği basit bir görevin deneme sayısı ile endekslenir. İşlem hızının önemi, algısal süreçler, kodlama ve geri çağırma işlemleri, aktif bellekte tutulan bilgilerin dönüştürülmesi ve karar süreçleri dahil olmak üzere birçok yüksek bilişsel işlemi içermesi gerçeğinde yatmaktadır (44). Metaanalizler hem basit hem de daha karmaşık görevlerde işlem hızında şizofrenide ciddi ve önemli bir bozulma olduğunu göstermektedir (45, 46).

4.7.5. Dil, Algı, Görsel-Uzaysal Yetenek ve Motor Hızı

Metaanalizler şizofrenide bu işlevler nispeten korunmakta olduğunu yalnızca hafif düzeyde bozulma ve basit motor hız görevlerinde orta ila ciddi düzeyde eksiklikler olduğunu göstermektedir (37). Bu eksikliklerin büyüklüğü, hafıza veya yürütücü işlevlerde görülenden daha küçüktür. Saf algısal problemlerde orta ila şiddetli bozukluklar da gözlemlenmiştir (40).

4.8. Bilişsel Bozulmanın Klinik Önemi

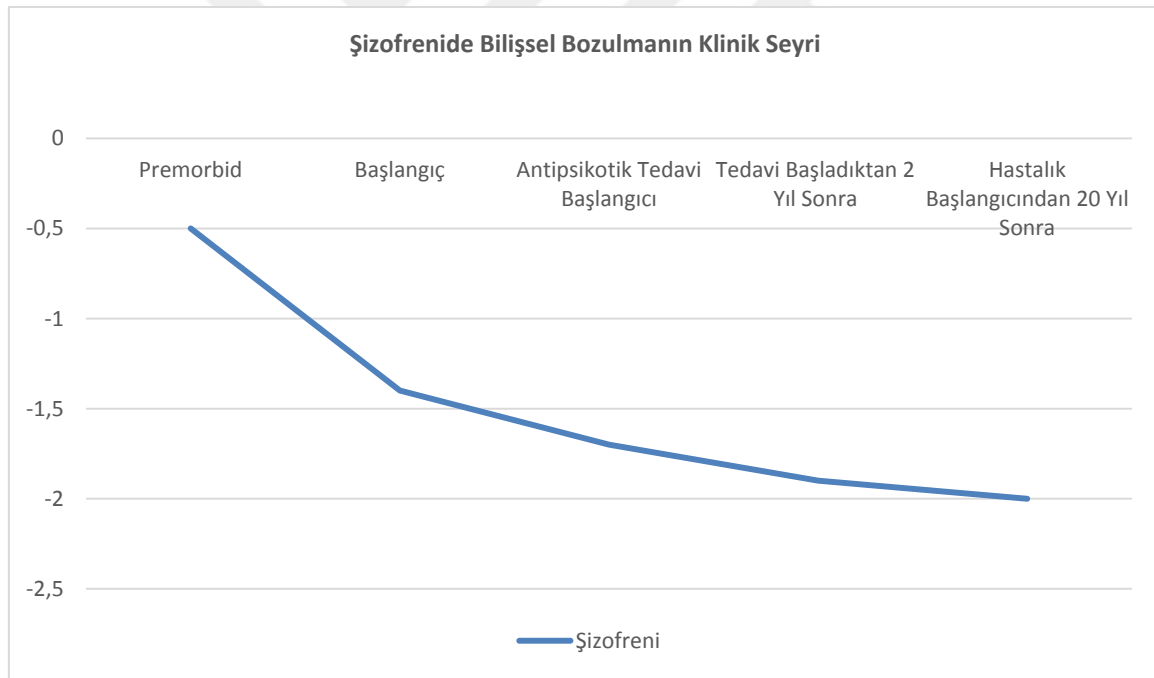
Şizofreni hastalarının bir kısmı subjektif bilişsel bozukluklardan şikayetçidir ve bunların, klinik olarak hastalık açısından yüksek risk altında olan kişiler arasında daha da yaygın olduğu görülmektedir (47). Potansiyel patofizyolojik ve tanısal önemine ek olarak, kişinin kendisi tarafından bildirilen bu semptomlar önemlidir çünkü bunlar sıkıntı ve yaşam kalitesinde azalma ile ilişkilidir. Aynı zamanda şizofreni hastalarının önemli bir kısmının ciddi bilişsel bozukluklara sahip olduğu ancak öznel eksiklikler bildirmediikleri de gösterilmiştir (48). Şizofrenide bilişsel performans düzeyi ile işlevsellik düzeyi arasında doğrudan bir ilişki vardır (49).

Şizofreni ile ilişkili önemli sağlık maliyetlerinin en önemli etkenlerinden biri hastaneye yatıştır. Bilişsel bozukluk, tedaviye uyumun azalması, hastaneye yatış olasılığının artması ve hastanede kalış süresinin uzamasıyla bağlantılıdır (50). Negatif semptomların yanı sıra bilişsel

bozukluklar da bu üretkenlik kaybında önemli bir faktördür. Şizofreni hastalarında bilişsel belirtilerin şiddetinin daha yüksek olması, daha düşük ücretler, destekli istihdam programlarında daha az çalışma saati ve istihdam müdahalelerinden elde edilen daha az fayda ile ilişkili bulunmuştur (51).

4.9. Bilişsel Bozulmanın Klinik Seyri

Şizofreni hastalarında nörobilişsel bozuklukların gelişimi zaman içinde öngörülebilir bir patern izlese de elbette ki bireyler arasında büyük ölçüde değişiklik gösterebilir. Çoğu hastada, çocukluk çağında tespit edilebilir eksiklikler mevcut olabilir ve ardından ilk atak öncesinde nörobilişsel işlevlerde bir azalma meydana gelebilir (52). Bununla birlikte, şizofreni hastalarının birçoğunda, psikozun başlangıcından önce belirgin bir nörobilişsel bozukluk görülmektedir. Çoğu hastada, psikozun geliştiği dönemde nörobilişsel bozuklukların şiddeti daha da artar (52).



Şekil 4.2. Bilişsel Bozulmanın Klinik Seyri

Sheffield, J. M., Karcher, N. R., & Barch, D. M. (2018). Cognitive deficits in psychotic disorders: a lifespan perspective. *Neuropsychology review*, 28, 509-533'den uyarlanmıştır (52).

4.10. Şizofrenide Bilişsel Bozulmanın Tedavisi

Şizofreni tedavisi için halihazırda ruhsatlı olan tüm ilaçlar, klinik etkilerini dopamin D2 reseptörünün antagonizması yoluyla gösterir ve antipsikotikler olarak tanımlanır. 1990'larda, “atipik” antipsikotikler olarak adlandırılan ilaçların piyasaya sürülmesiyle birlikte, bu yeni antipsikotik ilaç türlerinin psikotik semptomların yanı sıra bilişsel semptomlar üzerinde de yararlı etkileri olduğunu öne süren çalışmalar yapılmıştır (32). Ancak daha sonraki araştırmalar, bu iddia edilen avantajların çalışma tasarımının eseri olabileceğini öne sürdü ve mevcut literatür, tüm antipsikotiklerin bilişsel işlevler üzerinde benzer şekilde küçük etkilere sahip olduğunu öne sürüyor yani antipsikotiklerin bilişsel işlevler üzerine olan etkisine dair yapılan çalışmaların sonuçları tutarsızdır (53).

NIMH CATIE şizofreni çalışması, 817 şizofreni hastasında dört ikinci kuşak (olanzapin, risperidon, ziprasidon, ketiyapin) ve bir tane birinci kuşak (perfenazin) ilacın nörobilişsel etkilerini randomize, kontrollü, çift kör yöntemler kullanarak değerlendirmiş. Nörobilişsel ölçümler, 2 aylık tedaviden sonra her tedavi grubunda iyileşme göstermiş ve grupların hiçbirisi, eski ilaç olan perfenazini alan hastalar da dahil olmak üzere diğerlerinden istatistiksel olarak üstün bulunmamış (54) Meltzer ve McGurk'ün 1999'da yayınladığı, 12 araştırmanın dahil edildiği ve klopapinin bilişsel işlevler üzerine etkilerini araştıran bir derleme; klopapinin dikkati, sözel akıcılığı ve yürütücü işlevleri iyileştirdiği ve çalışma belleği ve görsel-uzaysal bellek üzerinde etkisi olmadığı sonucuna varmıştır (55). Klopapin ile diğer antipsikotik ilaçları karşılaştıran çalışmaların meta-analizi, klopapinin sözel çalışma belleği ve yürütücü işlevler üzerinde olumsuz bir etkiye sahip olduğunu, ancak sözel akıcılık üzerinde olumlu etkiler gösterdiğini bulmuştur (56).

Farklı antipsikotik ilaçlarla tedavi edilen hastaları içeren randomize kontrollü çalışmaların yeni bir ağ meta-analizinde, klopapinle tedavi edilen hastaların diğer antipsikotik ilaçlarla tedavi edilen hastalar ile kıyaslandığında, hafıza ve sözel öğrenmede en kötü bileşik puan ve performansla birlikte incelenen bilişsel alanların çoğunda daha kötü performans gösterdiği bulunmuştur (57). Tedaviye dirençli şizofreni hastalarında klopapinin bilişsel işlevler üzerindeki etkisini inceleyen 2023 yılında yayınlanan sistematik derleme ve meta-analiz, genel bilişsel performans açısından tutarsız sonuçlar ortaya çıkardı, ancak klopapinin bilişsel işlevler üzerinde, özellikle daha uzun süreli takip çalışmalarında olumlu etkisi olduğu gösterilmiş (58). Şizofreni tedavisinde kullanılan diğer ilaçların da biliş üzerinde etkileri olabilir. Birçok psikotrop ilacın antikolinergik etkisinin bilişsel işlev üzerinde açık olumsuz etkisi vardır ve

antipsikotiklerin neden olduğu ekstrapiramidal yan etkilerini iyileştirmek için kullanılan antikolinergik ilaçların dozunun azaltılması şizofrenide bilişsel işlevi iyileştirebilir (59). şizofreni tedavisi için yeni geliştirilen TAAR1 agonistlerinin bilişsel semptomlar üzerindeki etkileri henüz incelenmemiş ve kesin mekanizması belirsiz olsa da şizofreninin hayvan modellerinde bilişsel performansı iyileştirdiği ve prefrontal kortikal aktiviteyi arttırdığı bulunmuştur (60). Yeni moleküllerden M1/M4 reseptör agonisti ksanomelin, Alzheimer hastalığının yanı sıra şizofrenide yapılan randomize kontrollü çalışmalarda hem pozitif hem de bilişsel belirtileri iyileştirdiği görülmektedir (60).

şizofreni hastalarının birçoğunun sigara içtiği bilinmektedir. Sigara içmenin negatif semptomları hafifletmelerine yardımcı olduğunu bildirilmiştir. Ayrıca nikotinik reseptörler çalışmaları, $\alpha 7$ reseptörlerinin bilişle ilgili beyin bölgelerinde bulunduğunu göstermiştir. Nikotin ve nikotin agonistlerinin, şizofrenide bulunan birçok duysal işleme bozukluğunu normalize ettiği gösterilmiştir (61). şizofreni hastalarında, nikotin dikkat ve çalışma belleği görevlerinde performansı arttırdığı gösterilmiştir, ancak etkilerin süresi bilinmemektedir. Nikotinik reseptörler, şizofrenideki bilişsel bozulmanın tedavisi için çekici bir ilaç hedefi olabilir.

4.11. Tedaviye Dirençli şizofreni

NICE tanı kriterlerine göre yeterli doz ve sürede ardışık iki antipsikotik denemesinden sonra semptomatik kalan hastalar tedaviye dirençli olarak adlandırılabilir. Birleşik Krallık merkezli NICE kriterlerine ek olarak, küresel tedavi kılavuzlarında tedavi direncinin başka tanımları da önerilmiş ve araştırmalarda kullanılmıştır (62, 63). Daha bir zamanda Psikozda Tedaviye Yanıt ve Direnç alışma Grubu (TRIP) yeni bir tanım geliştirmiş. Burada tedavi direnci, en az iki antipsikotik tedavi denemesinden sonra en az 12 hafta boyunca orta derecede semptomların devam etmesi olarak tanımlanmış. nceki bir antipsikotik denemesi, günde en az 600 mg klorpromazin eşdeğeri olarak tanımlanan terapötik bir dozda ve en az 6 haftalık iyi bir uyum (reçete edilen dozların $> \%80$ 'inin alınması) şeklinde olmasını önermişlerdir (64). şizofrenide tedavi direncinin yaygınlık tahminleri, kullanılan tedavi direncinin tanımına, klinik duruma ve hastalığın evresine bağlı olarak değişmektedir. Tedavi direncine ilişkin TRIP kriterleri kullanıldığında, ilk epizod psikoz ve şizofreni kohortlarının meta-analizleri, minimum 8 haftalık takip sonrasında tedaviye dirençli şizofreni oranını sırasıyla $\%22,8$ ve $\%24,4$ olarak tahmin etmiştir. ($n = 11.958$ hasta) (65). Daha geç başlayan tedavi direnci vakalarının yakalanabileceği kronik hastaların kesitsel kohortlarında yaygınlık tahminleri daha yüksek

olabilir. Genel olarak genel fikir birliği, şizofreni hastalarının üçte birine kadarının tedaviye dirençli olduğu yönündedir (64). Tedaviye direnci öngörücüler üzerine yapılan çalışmalar, erken başlangıç yaşı, tedavi edilmeyen psikozun süresinin uzun olmasını ve negatif semptomatolojinin baskın olması tedavi direncinin klinik öngörücüleri olarak belirlemiştir. Ayrıca ciddi bilişsel bozukluk, hastalık öncesi zayıf işlevsellik, obstetrik komplikasyonların yanı sıra silik nörolojik belirtiler de tedaviye dirençle önemli ilişkiler göstermiştir (66).

4.12. Klozapin

Klozapin antipsikotikler arasında en etkili ajandır ve tedaviye dirençli şizofrenide FDA tarafından onaylı tek ilaçtır. Yapısal olarak benzer bileşikler üretme girişimlerine rağmen klozapin etkinliğine ulaşabilen molekül üretilmemiştir. Klozapini diğer antipsikotiklere kıyasla bu kadar benzersiz yapan mekanizma hala belirsizdir ve muhtemelen reseptörlerin ve diğer hedeflerin çok faktörlü özellikleriyle ilgilidir. Klozapinin benzersiz etki mekanizmalarını anlamak için yapılan çalışmalar şizofreninin temellerini anlamamıza önemli ölçüde katkı sağlamıştır (67). Klozapin, diğer antipsikotikler gibi dopamin reseptör antagonistidir; D2 reseptörlerini %60'tan az doluluk ve düşük afinite ile etkiler ve D4 reseptörlerine karşı ise yüksek afiniteye sahiptir. Ayrıca farklı serotonin reseptörlerine (5-HT1A, HT2A-C, 5-HT6, 5-HT7), alfa 1 (α 1) ve alfa 2 (α 2) adrenerjik reseptörlere, histamin (H1) ve M1–M5 muskarinik reseptörlere yüksek afinite ile bağlanır (68-70).

Klozapinin üstün etkinliği ile ilgili çeşitli hipotezler öne sürülmüştür. Bunlardan birincisi D2 reseptörlerini %60'tan az doluluk ile etki etmesidir ancak ketiapin de benzer bir D2 reseptör doluluğuna sağlar ancak klozapin kadar etkili değildir. D2 reseptörlerinden nispeten hızlı ayrılması ve 5-HT2A reseptörlerindeki antagonistik aktivitesi antipsikotik etkinliğinden sorumlu mekanizmalar olarak öne sürülmüştür (71, 72). Ancak benzer mekanizmaya sahip diğer atipik antipsikotikler klozapin kadar etkili değildir ve bu mekanizmalar klozapinin benzersiz terapötik etkisini açıklamakta yetersizdir. Serotonin ve dopamin reseptörleri üzerine olan etkisi dışında, bazı kanıtlar α 1 reseptörlerinin pozitif semptomları etkileyebileceğini, α 2 reseptörlerinin ise negatif ve bilişsel semptomları etkileyebileceğini ileri sürmektedir (73). Ayrıca klozapin ve onun metaboliti N-desmetilklozapin (NDMC), güçlü M1 agonistleridir. Rajji ve ark. klozapinin NDMC'ye oranının çalışma belleği performansı ile negatif ilişkili olduğunu bulmuştur bu da klozapinin üstün etkililiği ile ilişkili olabilir (74). Hem klozapin hem de NDMC, H1 ve H2 histamin reseptörlerinin ters agonistleridir. H2 antagonizması, tedaviye dirençli şizofreni hastalarında yapılan randomize bir klinik çalışmada bazı klinik faydalar

göstermiştir (75). Ayrıca hem klopabin hem norklopabin N-metil-D-aspartat (NMDA) glutamat reseptör aktivitesine sahiptir (76). Klopabinin üstün etkinliği, geniş bir dizi nöroreseptöre olan afinitesinden kaynaklanıyor olabilir. Bu reseptör afinitelerinin birleştirilmesi, her biri ilave fakat değişken katkılarla etkinliğini artırıyor olabilir.

Sözü edilen nöroreseptörlere ek olarak, Nair ve ark. şizofreninin hayvan modellerinde ve şizofreni hastalarının postmortem incelemelerinde GABA_B reseptörü ekspresyonunun azaldığı bildirildiğinden, klopabinin şizofreninin patogeneğinde rol oynayabilecek GABA_B reseptörüne doğrudan bağlanabileceği hipotezi ortaya atmıştır (77). Tedaviye dirençli şizofrenide, klopabinin GABA_B reseptörü aracılı inhibitör iletimdeki artışla ilişkili olduğu bulunmuştur (78).

Marx ve arkadaşlarının bir çalışması, klopabinin sıçan hipokampusunda, serebral kortekste ve serumda nöroaktif steroid pregnenolonun düzeylerini belirgin şekilde yükselttiğini bulmuş, bu da öğrenmeyi ve hafızayı geliştiren pregnenolon indüksiyonunun klopabinin klinik etkilerine katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir (79). Pregnenolon aynı zamanda GABA_A reseptörleri ve NMDA glutamat reseptörlerinde allosterik modülatörler olarak görev yapan diğer birçok nöroaktif steroidin de öncüsüdür. Klopabinin ayrıca sıçan serebral korteksindeki güçlü pozitif GABA_A reseptörü allosterik modülatörü allopregnanolonun düzeylerini yükselttiği de rapor edilmiştir (80).

Klopabinin nöroreseptörler üzerinden etki göstermesinin yanı sıra transkripsiyonun düzenlenmesinde, sinaptik plastisite, sinaptik bağlantı ve nörojenin geliştirilmesinde rol oynayan hücre dışı sinyalle düzenlenen kinazları da (Ekstrasellüler Signal Regulated Kinases-ERK1/2) aktive ettiği gösterilmiştir (81). Ayrıca klopabinin nörojenin indüklediği, klopabin ile tedavi edilen sağlıklı farelerin hipokampusundaki 5-bromo-20-deoksiüridin (BrdU) pozitif nöronlarının proliferasyonu ile gösterilmiştir (82). Bu nörotrofik etki muhtemelen klopabinle tedavi edilen farelerin hipokampusunda BDNF ekspresyonunun artmasıyla meydana gelmektedir (83). Ek olarak norklopabin daha fazla olmak üzere hem norklopabin hem de klopabinin mikrogliya aracılı nöroinflamasyonu azaltılması yoluyla da nöroprotektif etki gösterdiği düşünülmektedir (84).

Özetle, klopabin nöroplastisiteyi artırır ve nörotrofik faktörlerin seviyelerinin yükselmesine neden olur, GABA_Aerjik ve glutamaterjik sistemler arasındaki dengesizlikleri değiştirir ve glia üzerinde etki ederek inflamasyonu azaltır.

Klozapin şizofreni hastalarında bazı biliş alanlarını iyileştirdiği bildirilen ilk atipik antipsikotik ilaçtır. Klinik çalışmalar, klozapinin sözel akıcılık ve dikkat üzerinde olumlu bir etkisi olduğunu gösterirken; çalışma belleği, sözel ve uzaysal bellek üzerindeki etkisine ilişkin sonuçlar tutarsızdır (68, 85). Ayrıca farklı hayvan biliş modellerinde farklı etkilere sahip olduğu gösterilmiştir; bazı araştırmalarda iyileşme bazı araştırmalarda ise hiçbir etki gösterilememiş veya bozulma bildirilmiştir (86, 87).



5. GEREÇ VE YÖNTEM

5.1. Çalışma Örneklemi

Haziran 2022 – Ekim 2023 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Polikliniği'ne başvuran, DSM-V tanı ölçütlerine göre şizofreni tanısı almış, tedavisinde en az iki ayrı antipsikotik yeterli dozda (600 mg/gün klorpromazin eşdeğer dozunda) 4-6 hafta süreyle denenmiş ve klinik olarak fayda görmemiş, yani tedaviye dirençli şizofreni tanısı olan 28 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastalardan 10 tanesi (2 tanesi nötropeni, 1 tanesi ilaca bağlı gelişen interstisyel akciğer hastalığı ve 7 tanesi takip ve tedavi uyumsuzluğu nedeniyle) çalışmadan çıkarılmıştır. Çalışmaya dahil edilme ve çalışmadan dışlanma ölçütleri aşağıda belirtilmiştir.

Çalışmaya Dahil Edilme Ölçütleri:

- 1- Tedaviye dirençli şizofreni tanısının olması,
- 2- 18-65 yaş arasında olması,
- 3- En az 8 yıllık eğitimi tamamlamış olması,
- 4- Çalışmaya katılmak için gönüllü olması.

Çalışmadan Hariç Tutulma Ölçütleri:

- 1- Zeka geriliği, otizm, bipolar bozukluk ve alkol-madde kullanım bozukluğu ek psikiyatrik tanılarının olması,
- 2- Bilişsel durumu etkileyecek tıbbi durumlarının olması (nörolojik hastalık, ağır fiziksel hastalık, bilinç kaybıyla seyreden beyin travması öyküsü, geçmişte alkol-madde kullanımı öyküsü olması, son 6 ay içinde EKT öyküsünün bulunması),
- 3- Vesayet altına alınmış hastalar,
- 4- Klozapin kullanmaya engel bir tıbbi durumunun olması,
- 5- Çalışmaya katılmaya onam vermemesi.

5.2. Veri Toplama Araçları

5.2.1. Sosyodemografik Veri Formu

Araştırmacılar tarafından hazırlanan sosyodemografik bilgi formu ile kişilerin yaş, cinsiyet, eğitim, çalışma durumu, hastalık öyküsü ve ilaç kullanım öyküsü hakkında bilgiler toplanmıştır. Ayrıca boy-kilo bilgileri, sigara, alkol ve kahve kullanım öyküsü alınmıştır.

5.2.2. Wechsler Yetişkinler İçin Zeka Testi (WAIS-R)

Katılımcılara, bilişsel becerileri doğrudan etkileyebildiğinden, entellektüel yetersizliği dışlamak amacıyla Wechsler Yetişkinler İçin Zeka Testi (WAIS-R) uygulanmıştır. WAIS-R toplam 11 alt ölçekten (Genel Bilgi, Resim Tamamlama, Sayı Dizisi, Sözcük Dağarcığı, Resim Düzenleme, Küplerle Desen, Aritmetik, Parça Birleştirme, Yargılama, Şifre ve Benzerlikler) oluşur ve sözel ve performans olmak üzere 2 alt alanı değerlendirir. Ölçeğin ilk hali Wechsler tarafından 1939'da geliştirilmiştir, ülkemizde ön standardizasyon çalışmaları Sezgin ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (88). WAIS-R'dan 70 puan altında alanlar çalışmaya dahil edilmemiştir.

5.2.3. Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (PANSS)

Kay ve arkadaşları tarafından 1987'de geliştirilen Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (PANSS), şizofreni ve diğer psikotik bozukluklu olan hastalarda pozitif ve negatif belirtilerle birlikte genel psikopatolojiyi değerlendirmek ve tedavi öncesi durumu ve sonrasındaki değişiklikleri saptamak için kullanılmıştır (89). Ölçeğin Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması Kostakoğlu ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (90). PANSS, 7 pozitif, 7 negatif belirti maddesi ve 16 genel psikopatoloji maddesini içeren toplam 30 maddeden ve 3 alt ölçekten oluşur. Her madde 1 (hafif) ve 7 (çok ağır) arasında puanlanır. Çalışmamızda PANSS pozitif, negatif, genel psikopatoloji ve toplam puanlarının araştırılmasının yanı sıra, PANSS 5-faktörlü yapısında yer alan bilişsel/dezorganize alt ölçeği de kullanılmıştır. Belirtilerin, dolayısıyla hastalığın şiddeti arttıkça alınan puan da artar. Hastalık şiddetini ve tedavi yanıtını değerlendirmek için tedavi öncesi ve tedavi sonrası altıncı ayda uygulanmıştır.

5.2.4. Kısa İşlevsel Faaliyetler Anketi (KİDÖ)

Rosa ve arkadaşları tarafından geliştirilen Kısa İşlevsel Faaliyetler Anketi (KİDÖ), psikososyal işlevselliğin özerklik, finans, bilişsel işlevler, kişiler arası ilişkiler, boş zaman etkinlikleri gibi farklı alanlarını değerlendirmek amacıyla kullanılmıştır (91). İşlevselliği değerlendiren bu anket katılımcılara tedavi öncesi durumu ve sonrasındaki değişiklikleri saptamak için uygulanmıştır. Bu özdeğerlendirme anketi psikososyal işlevsellik ile ilişkili 6 alt boyut ve 0 ile 3 arasında puanlanan toplam 24 maddeden oluşmaktadır. Puanlama her maddenin puanlarının toplanmasıyla yapılmaktadır. Ölçekten alınabilecek puan 0 ile 72 arasında değişmektedir ve yüksek puan iyi işlevselliği göstermektedir. Bu ölçeğin Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması Aydemir ve Uykur tarafından yapılmıştır (92). Katılımcılara tedavi ile işlevselliğin değişimini değerlendirmek amacıyla tedavi öncesi ve tedavi sonrası altıncı ayda uygulanmıştır.

5.2.5. Nöropsikolojik Testler

5.2.5.1. Sürekli Performans Testi (SPT)

Sürekli performans testi (SPT) 1956 yılında Rosvold ve arkadaşları tarafından beyin hasarlı bireylerde çalışılmak üzere tasarlanmıştır (93). Rosvold'un teorisi, beyin hasarlı bireylerin kısa süreli dikkati ölçen testlerde normal performans göstermelerine rağmen, SPT gibi sürekli dikkati ve uyanıklığı ölçen bir testte kötü performans sergileyecekleri yönündeydi (93).

Dikkatin sürdürülebilme yetisini ölçen SPT, uyaran akışı içinde rastgele meydana gelen değişikliklerin izlenebilmesi esasına dayanır. SPT görevlerinin çoğunluğu seçici dikkat, sürekli dikkat ve dürtüselliği ölçmek için kullanılmaktadır.

Bu test çoğunlukla 15 dakika kadar sürmekte ve bilgisayar ortamında yapılmaktadır. Genellikle test, belli bir süre boyunca görsel veya işitsel uyaranlar serisinin (tipik olarak rakamlar, harfler, sayı / harf dizileri veya geometrik şekiller) hızlı sunumunu içerir. Deneklerin "hedef" uyarısına tepki vermeleri ve "hedef olmayan" uyarılara tepki vermemeleri talimatı verilmektedir. Hedef olmayan uyarılara yanıt verilmesi tepki işleme hatası "*commision error*" olarak adlandırılırken, hedef uyarılara tepki verilmemesi ihmal hatası "*ommission error*" olarak adlandırılır. İhmal hatasının dikkati ölçtüğü varsayılırken, tepki işleme hatasının dürtüselliği ölçtüğü varsayılır. SPT'de ölçülen diğer parametreler doğru cevapların sayısı, tepki süresi ve tepki süresindeki değişkenliktir. Tepki süresi (*reaction time*) ile tepki süresindeki değişkenlik

ve performanstaki azalmanın sürekli dikkati ölçtüğü düşünülmektedir (94). Çalışmamızda kullandığımız SPT, PEBL2 programı kullanılarak bilgisayar ortamında yapılmıştır. Testin tamamlanması 14 dakika sürmüştür. Yaklaşık 1 inç boyutundaki harfler değişen zaman aralıklarıyla birer birer sunulmuştur. Katılımcılardan “X” harfi dışındaki tüm uyaranlara “boşluk” tuşuna basarak yanıt vermeleri istenmiştir. Bu test katılımcılara tedavi öncesi ve tedavi sonrası altıncı ayda uygulanmıştır.

5.2.5.2. Wisconsin Kart Eşleme Testi (WKET)

Heaton tarafından geliştirilen Wisconsin Kart Eşleme Testi (WKET), yürütücü işlevleri değerlendirmek için kullanılır (95). Türkiye’de Karakaş ve arkadaşları tarafından standardizasyon çalışması yapılmıştır (96). Bu test yürütücü işlev, problem çözme, soyut düşünme ve bilişsel esnekliği değerlendirmek amacıyla tasarlanmıştır ve özellikle frontal lob lezyonlarına karşı duyarlıdır. Bu testte, 4 adet uyarıcı kart ve 64 adet tepki kartı olan 2 kart destesi bulunur. Kartların her birinde değişik renk ve sayıda şekiller bulunur. Bu testte katılımcıdan, destedeki her bir tepki kartını doğru olduğunu düşündüğü uyarıcı kart ile eşleştirilmesi istenir. Denek 6 kategorinin tümünü tamamladığında veya her 2 destedeki kartların tümünü kullandığında teste son verilir. WKET değerlendirmesinde 13 farklı puan hesaplanır: 1-Toplam cevap sayısı: Testin tamamlanması sırasında kullanılan kart sayısıdır. 2-Toplam yanlış sayısı: Eşlemenin yanlış yapıldığı kartların toplam sayısıdır. 3-Toplam doğru sayısı: Eşlemenin doğru yapıldığı kartların toplam sayısıdır. 4-Tamamlanan kategori sayısı: Art arda 10 defa doğru tepkinin verilmiş olduğu kategorilerin toplam sayısıdır. 5-Perseveratif tepki sayısı: Ardışık 10 doğru tepkiden sonra bir önceki kategori için doğru olan eşleme ilkesine göre veya birey tarafından geliştirilmiş bir perseverasyon ilkesine göre tekrarlanan tepkilerin toplam sayısıdır. 6-Perseveratif hata sayısı: Perseveratif olan tepkilerden aynı zamanda yanlış olanların sayısıdır. 7-Perseveratif olmayan hata sayısı: Toplam hata sayısından perseveratif hata sayısının çıkarılması ile elde edilir. 8-Perseveratif hata yüzdesi: Toplam perseveratif hata sayısının testteki toplam tepki sayısına bölünüp yüzle çarpılması ile elde edilir. 9-İlk kategoriye tamamlamada kullanılan tepki sayısı: İlk kategoriye ilişkin tepkilerin toplamıdır. 10-Kavramsal düzey tepki sayısı: En az 3 tanesi birbirini izleyen doğru tepkilerin toplamıdır. 11-Kavramsal düzey tepki yüzdesi: Kavramsal düzey tepki sayısının toplam cevap sayısına bölünerek, 100 ile çarpılması ile elde edilir. 12-Kurulumu sürdürmede başarısızlık puanı: Deneğin ard arda 5–9 doğru tepki verdiği, ancak 10 doğru tekrar ölçütüne ulaşamadığı tepki bloklarının sayısıdır. WKET uzman psikolog tarafından tedavi öncesi ve tedavi sonrası altıncı ayda uygulanmıştır. Tamamlanan kategori sayısı ve perseveratif hata sayısı hesaplanmıştır.

5.2.5.3. N-geri Testi

N-geri (N-back) testi çalışma belleğini değerlendiren ve literatürde uzun yılladır kullanılan bir testtir (97). Görevde bir uyaran sekansı (harflar, sayılar vs) sırayla ekrana gelir. Kişi “n” basamak önce gördüğü uyaranı tekrar gördüğünde tuşa basarak yanıt oluşturur. Görevin zorluk seviyesine göre 2, 3 ya da daha çok basamak önce gördüğü uyaran sorulabilir. Görevde “n” değeri 2 ya da daha fazla olduğunda gösterilen uyaranların akılda tutulması ve yanıt için gerekli karşılaştırılmanın yapılabilmesi için, sekansı çalışma belleğinde tutmak ve uyaranlar devam ettikçe bu bilgiyi güncellemek gerekmektedir. Bu görevi yerine getirmek çalışma belleğinin aktif bir şekilde kullanımına yol açtığından çalışma belleğini değerlendirmek amacıyla çalışmalarda sıklıkla kullanılmaktadır.

Bu çalışmada PEBL2 programında bilgisayar ortamında ile 2-geri versiyonu uygulanmıştır. Görsel uyaran 500 ms boyunca ekranda görünmüş, iki uyaran arasına 2000 ms bekleme süresi konmuştur. Bütün katılımcılara başlangıçta görev anlatılmış, ardından alıştırma testi yapılmıştır. Bu testin değerlendirilmesinde katılımcının tepkilerine göre, doğru vuru (hit ratio=HR) ve yanlış alarm (false alarm=FA) sayıları belirlenmiş ve bu veriler kullanılarak doğru vuru ve yanlış alarm Z skorları (zHR, zFA) hesaplanmıştır. Z skorları arasındaki farka göre de d-prime değerleri belirlenmiştir. Bu ölçümler Stanislav ve Todorovun (1999) önerileri doğrultusunda hesaplanmıştır (98). Çalışmamızda d-prime değerleri, zHR ve zFA sonuçları kullanılmıştır. Test tedavi öncesi ve tedavi sonrası altıncı ayda olmak üzere iki kere uygulanmıştır.

Doğru vuru oranı (HR): Doğru Pozitif / (Doğru Pozitif+ Yanlış negatif)

Yanlış alarm oranı (FA): Yanlış Pozitif / (Yanlış Pozitif + Doğru negatif)

zHR değeri için excel formülü NORM.S.TERS (HR)

zFA değeri için excel formülü NORM.S.TERS (FA)

d-prime: zHR- zFA

5.2.6. Kan Örneklerinin Toplanması ve Laboratuvar Çalışması

5.2.6.1. Serum Matur-BDNF ve Pro-BDNF Düzeylerinin Hesaplanması

Matur-BDNF ve pro-BDNF düzeylerinin saptanması için; hastalardan 8 saatlik açlık sonrası antikoagülansız tüpler kullanılarak 10 ml kan alınıp, santrifüj sonrası ayrılan serumlar analiz edilene kadar saklanmak üzere -80 derecede bekletilmiştir. Klozapin tedavisine

başlamadan önce ve altıncı ayda serum pro-BDNF ve matur-BDNF düzeyleri ölçülmüştür. Örnekler ELISA kiti ile çalışılmıştır. ELISA testi, antikorlara alkalen fosfataz veya hidrojen peroksidaz gibi bir enzim bağlanması ve bu enzim substratının renkli ürünlere dönüştürülüp gösterilmesi esasına dayalı immünokimyasal bir ölçüm tekniğidir. İnsan matur-BDNF ve pro-BDNF antikorları ile önceden kaplanmış ELISA plakaları kullanılarak ölçüm yapılmıştır. Çalışmamızda optik yoğunluk, $450 \text{ nm} \pm 2 \text{ nm}$ dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçülmüştür. Daha sonra örnekler standart eğri ile karşılaştırılarak antijen konsantrasyonları hesaplanmıştır.

5.2.6.2. Kan Klozapin ve Norklozapin Düzeylerinin Hesaplanması

Hastalardan kan örnekleri alındıktan sonra 15 dakika santrifüjlenmiştir. Plazmaların HPLC analizlerinde kullanılmak üzere kaydı yapıp, etiketlenmesinin ardından ekstraksiyon uygulamasına kadar -20°C 'de saklanmıştır. Klozapin ve desmetilklozapin analizleri HP 1100 serisi Yüksek Basıncılı Sıvı Kromatografisi cihazı ile (HPLC-UV) gerçekleştirilmiştir.

5.3. İstatistiksel Analiz

Çalışmaya ait veriler, SPSS IBM 26.0 paket veri programı ile analiz edilmiş, aksi belirtilmediği sürece %95 güven sınırlarında çalışılmıştır ($p=0,05$). Sosyodemografik veriler ve klinik özellikler değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel yöntemler (yüzde, ortalama, standart sapma) kullanılmıştır. Sürekli ölçümlere normallik sınaması Kolmogorov-Smirnov testi ile yapılmıştır. Değişkenler normal dağılım gösterse de örneklem büyüklüğü ($n<30$) sebebiyle grup kıyaslamaları nonparametrik Wilcoxon testi ile, iki grubun karşılaştırılmasında ise Mann-Whitney U testi ile kullanılmıştır. Değişkenler arasındaki ilişkinin yönü ve gücü Spearman korelasyon katsayıları ile incelenmiştir. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edilmiştir.

6. BULGULAR

6.1. Çalışmaya Katılan Hastaların Sosyodemografik ve Klinik Özellikleri

Tedaviye dirençli şizofreni tanısı olan ve klopapin tedavisi başlanan 28 hasta çalışmaya dahil edilmiş, bu hastaların 18'i çalışmayı tamamlamıştır. Çalışmayı tamamlayan katılımcıların 10'u (%55,6) kadın, 8'i (%44,4) erkekti, yaş ortalaması 39.2 ± 13 , eğitim yılı ortalaması 13.11 ± 2.67 yılı idi. Katılımcıların diğer sosyodemografik ve klinik özellikleri Tablo 6.1'de verilmiştir. Çalışmayı tamamlayan 18 hastanın sosyodemografik ve klinik özellikleri ile çalışmayı tamamlamayan 10 hastanın sosyodemografik ve klinik özellikleri arasında fark saptanmamıştır. Ortalama klopapin dozu $309,72 \pm 92$ ve ortalama klopapin ve norklopapin düzeyi sırasıyla $594,77 \pm 250,57$ ve $296,10 \pm 161,36$ ' idi. Psikotik belirtilerin şiddeti ve içeriği nedeniyle 3 hasta bilişsel testleri tamamlayamamıştır ve bilişsel testlerin analizi 15 hastanın sonuçları ile yapılmıştır.

Tablo 6.1. Katılımcıların sosyodemografik ve klinik özellikleri

		Katılımcılar n:18
Yaş	Ort. (SS)	39,2 (13,0)
	Aralık	20-63
Cinsiyet n (%)	Kadın	10 (%55,6)
	Erkek	8 (%44,4)
Medeni Durum n (%)	Bekar	14 (%77,8)
	Evli	4 (%22,2)
	Dul/Boşanmış	0
Eğitim Yılı	Ort. (SS)	13,11 (2,67)
	Aralık	8-16
Çalışma Durumu n (%)	Çalışıyor	2 (%11,1)
	Çalışmıyor	16 (%88,9)
	Emekli	0
WAIS-R	Ort. (SS)	82,38 (8,1)
	Aralık	70-99
Sigara Kullanımı n (%)	Var	7 (% 38,9).
	Yok	11 (%61,1)
Alkol ve Madde Kullanımı n (%)	Var	0 (%0)
	Yok	18 (%100)
Ek İlaç Kullanımı n (%)	Var	11 (%61,1)
	Yok	7 (%38,9)
1. Antidepresan (AD)		2 (%11,1)
2. Antipsikotik (AP)		4 (%22,2)
3. DDD		1 (% 5,6)
4. Kombine (AP+AD)		4 (%22,2)
Ek Hastalık n (%)	Var	2 (%11,1)
	Yok	16 (%88,9)

WAISR, Wechsler yetişkin zeka ölçeği; AD, antidepresan; AP, antipsikotik; DDD, duygudurum düzenleyici Ort, Ortalama; SS, Standart sapma.

6.2. Katılımcıların Tedavi Öncesi ve Sonrası Pro-BDNF, Matur-BDNF, PANSS ve KİDÖ Puanlarının Karşılaştırılması

Klozapin tedavisi altındaki hasta grubunun tedavi öncesi ve 6. ay kontrolleri incelendiğinde PANSS (total, pozitif, negatif, dezorganize ve genel alt ölçeklerinde), KİDÖ ve serum pro-BDNF değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı azalma saptanmıştır ($p<0,001$). Serum matur-BDNF düzeyi ve pro/matur BDNF oranında istatistiksel olarak anlamlı bir değişim olmamıştır ($p= 0.408$). İstatistiksel analiz sonuçları detaylı olarak Tablo 6.2’de verilmiştir.

Tablo 6.2. Katılımcıların tedavi öncesi ve altıncı ayda pro-matur-BDNF düzeyleri ve ölçek puanları ve istatistiksel analiz sonuçları

	Tedavi Öncesi Ölçüm	Altıncı ay	İstatistiksel Analiz ^a
Pro-BDNF	330.49±386.53(ng/L)	204.12±205.21 (ng/L)	$z = -3.72$ $p < .001$
Matur-BDNF	1.69±1.60 (ng/ml)	1.25±0.20 (ng/ml)	$z = -.83$ $p = .408$
Pro/matur BDNF oranı	.21±.11	.17±.10	$z = -1.50$ $p = .133$
PANSS Total	83.44±23.15	49.61±21.55	$z = -3.72$ $p < .001$
PANSS Pozitif	20.16±7.96	9.16±4	$z = -3.52$ $p < .001$
PANSS Negatif	26.22±10.34	15.94±8.77	$z = -3.66$ $p < .001$
PANSS Dezorganize	12.38±4.8	7.5±3.1	$z = -3.66$ $p < .001$
PANSS Genel	37.77±10.95	24.55±10.2	$z = -3.64$ $p < .001$
KİDÖ	44.83/17.50	26.16/16.98	$z = -3.62$ $p < .001$

Ort±SS.

Pro-BDNF, Pro Brain Derivated Nörotrofik Faktör; Matur-BDNF, Matur Brain Derivated Nörotrofik Faktör; PANSS, Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği; KİDÖ, Kısa İşlevsellik Değerlendirme Ölçeği ^aWilcoxon test, $p<0.05$ anlamlı kabul edildi.

6.3. Katılımcıların Tedavi Öncesi ve Sonrası Bilişsel Test (N-GERI, WKET, SPT) Puanlarının Karşılaştırılması

Klozapin tedavisi altındaki hasta grubunun tedavi öncesi ve 6. ayda uygulanan bilişsel testleri incelendiğinde, Wisconsin kart eşleme testi tamamlanan kategori (WKET-TK) puanında 6. ayda tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı artış, perseverasyon hatası (WKET-PH) puanlarında ise istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş saptanmıştır ($p<0.05$). Bu demek oluyor ki WKET test performansı tedavi öncesine kıyasla altıncı ayda iyileşme göstermiştir. Dikkatsizlik hatasını gösteren SPT-OE değerinde 6. ayda tedavi öncesine göre anlamlı bir düşüş olmuştur ($p=.044$). Ancak SPT-CE ve N-geri testi puanlarında anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 6.3).

Tablo 6.3. Katılımcıların tedavi öncesi ve altıncı aydaki bilişsel test puanları ve istatistiksel analiz sonuçları

	Tedavi Öncesi Ölçüm	Altıncı Ay	İstatistiksel Analiz ^a
N-geri HR	0.44±0.19	0.46±0.17	$z = -.513$ $p = .608$
N-geri YA	0.17±0.23	0.83±0.063	$z = -1.67$ $p = .093$
SPT-OE	25.46±22.6	18.46±29.38	$z = -2.01$ $p = .044$
SPT-CE	20.86±13.02	16.13±8.65	$z = -1.61$ $p = .107$
WKET-TK	2.73±1.86	3.66±4	$z = -2.55$ $p < .05$
WKET-PH	38.53±20.39	28±16.83	$z = -2.81$ $p < .05$

Ort±SS.

N-geri HR: hits ratio, N-geri YA: yanlış alarm, SPT-OE, CE: sürekli performans testi omission error, commission error, WKET-TK, PH: Wisconsin kart eşleme testi tamamlanan kategori, perseverasyon hatası.

^aWilcoxon test, $p<0.05$ anlamlı kabul edildi.

6.4. Katılımcıların Sigara Kullanma Durumlarına Göre Tedavi Öncesi ve Sonrası Serum Pro-BDNF ve Matur-BDNF Düzeylerinin Karşılaştırılması

Sigara kullanımı bilişsel testleri etkileyeceğinden sonuçlar sigara kullanım durumuna göre de analiz edilmiştir. Katılımcılar sigara kullanım durumlarına göre iki gruba ayrılmıştır. İki grup arasında tedavi öncesi ve sonrasındaki serum pro-BDNF, matur-BDNF düzeylerinde ve bunların oranında fark bulunmamıştır. İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da klozapin ilaç

dozunun ortalaması sigara kullananlarda, klozapin ve norklozapin düzeyinin ortalaması ise sigara kullanmayanlarda daha yüksek bulunmuştur. İstatistiksel analizin detayları tablo 6.4’de verilmiştir.

Tablo 6.4. Sigara kullanan ve kullanmayan katılımcıların tedavi öncesi ve sonrası serum pro-BDNF, matur-BDNF düzeyleri ve istatistiksel analiz sonuçları

	Sigara kullananlar n: 10	Sigara kullanmayanlar n:18	İstatistiksel analiz ^a
Pro-BDNF önce	340.82 ± 458.43 (ng/L)	340.06 ± 280.11 (ng/L)	z= -.024 p= .981
Matur-BDNF önce	1.73 ± 1.59 (ng/ml)	1.79 ± 1.43 (ng/ml)	z= -.072 p= .943
Pro/matur BDNF oranı önce	.18 ± .06	.22 ± .13	z= -.623 p= .533
	Sigara kullananlar n: 7	Sigara kullanmayanlar n: 11	
Pro-BDNF sonra	242.02 ± 261.61 (ng/L)	180.0 ± 169.9 (ng/L)	z= -1.13 p= .258
Matur-BDNF sonra	1.15 ± .32 (ng/ml)	1.31 ± 1.1 (ng/ml)	z= -.589 p= .556
Pro/matur BDNF oranı sonra	.19 ± .14	.14 ± .06	z= -.408 p= .684
Klozapin dozu	328.57 ± 107.45	302.08 ± 81.50	z= -.736 p= .462
Klozapin düzeyi	575.04 ± 346.30	607.33 ± 185.28	z= -.679 p= .497
Norklozapin düzeyi	279.53 ± 192.65	306.65 ± 147.24	z= -.679 p= .497

Ort±SS.

Pro-BDNF, Pro Brain Derived Nörotrofik Faktör; Matur-BDNF, Matur Brain Derived Nörotrofik Faktör; PANSS, Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği; KİDÖ, Kısa İşlevsellik Değerlendirme Ölçeği ^aMann Whitney U test, p<0.05 anlamlı kabul edildi.

6.5. Katılımcıların Sigara Kullanma Durumlarına Göre Tedavi Öncesi ve Sonrası ve Bilişsel Test Puanlarının Karşılaştırılması

Sigara kullanan ve kullanmayan katılımcıların bilişsel test puanlarının ortalamaları ve istatistiksel analizi tablo 6.5’te verilmiştir. Tedavi öncesinde bilişsel test paunlarında her iki grup arasında fark yokken tedavi sonrasındaki kesitsel değerlendirmede WKET-TK puanı sigara kullanmayanlarda daha yüksek bulunmuş yani testte daha iyi performans göstermişlerdir (z=-2.17 p <.05). Yine tedavi sonrası SPT-OE puanında sigara kullananlar anlamlı derecede daha yüksek puan almışlar yani testte daha kötü performans göstermişlerdir (z=-2.32 p <.05).

Tablo 6.5. Sigara kullanan ve kullanmayan katılımcıların tedavi öncesi ve sonrası bilişsel test puanlarının ortalaması ve istatistiksel analiz sonuçları

	Sigara kullananlar n: 9	Sigara kullanmayanlar n:12	İstatistiksel analiz ^a
n-geri zHR önce	.35 ± .52	-.02 ± .57	z= -1.78 p= .074
n-geri zFA önce	-1.40 ± .45	-1.17 ± .65	z= -.713 p= .476
WKET-TK önce	2 ± 2.4	3.18 ± 1.25	z= -1.89 p= .058
WKET-PH önce	41.89 ± 26.78	34.54 ± 14.24	z= -.836 p= .403
SPT-OE önce	48.33 ± 59.28	23.33 ± 15.80	z= -.533 p= .594
SPT-CE önce	24 ± 14.70	15.17 ± 7.4	z= -1.639 p= .101
	Sigara kullananlar n: 7	Sigara kullanmayanlar n: 8	
n-geri zHR sonra	-.34 ± .55	.11 ± .38	z= -1.74 p= .082
n-geri zFA sonra	-1.5 ± .48	-1.5 ± .53	z= -.275 p= .861
WKET-TK sonra	2.42 ± 1.90	4.75 ± 1.39	z= -2.17 p < .05
WKET-PH sonra	38.57 ± 18	18.75 ± 8.97	z= -2.25 p < .05
SPT-OE sonra	32.28 ± 39.67	6.37 ± 4.40	z= -2.32 p < .05
SPT-CE sonra	20.28 ± 9.05	12.5 ± 6.89	z= -1.5 p= .131

Ort±SS.

N-geri HR: hits ratio, N-geri YA: yanlış alarm, SPT-OE, CE: sürekli performans testi omission error, commission error, WKET-TK, PH: Wisconsin kart eşleme testi tamamlanan kategori, perseverasyon hatası. ^aMann Whitney U test, p<0.05 anlamlı kabul edildi

6.6. Tedavi Öncesi Pro-BDNF ve Matur-BDNF Düzeylerinin PANSS, KİDÖ, Bilişsel Test Puanları ile İlişkisi

Klozapin tedavisi öncesi pro-BDNF ve matur-BDNF ile PANSS, KİDÖ ve bilişsel testlerin puanları arasındaki ilişki istatistiksel olarak değerlendirilmiş ve Spearman korelasyon analizi sonuçları Tablo 6.6'da verilmiştir. Pro-BDNF ve matur-BDNF düzeyi ile SPT-OE arasında pozitif yönlü orta dereceli korelasyon saptanmıştır (sırasıyla $r = .62$, $p < 0.05$, $r = .55$, $p < 0.05$). PANSS negatif alt ölçeği skoru ile n-geri testi zYA ve SPT-OE negatif yönlü orta dereceli ilişki bulunmuştur (sırasıyla $r = -.57$, $p < 0.05$; $r = -.60$, $p < 0.05$).

Tablo 6.6. Tedavi öncesi pro-BDNF ve matur-BDNF düzeyleri ile ölçek puanları ve bilişsel test puanları arasındaki ilişki

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
1. Pro-BDNF	--													
2.Matur-BDNF	.74**	--												
3.PANSS total	-.01	-.16	--											
4.PANSS pozitif	.10	-.14	.60**	--										
5.PANSS negatif	-.31	-.37	.79**	.22	--									
6.PANSS dezorganize	.16	.19	.80**	.64**	.52*	--								
7.PANSS genel	.09	.08	.88**	.40	.65**	.77**	--							
8. KİDÖ	.05	-.02	.54*	.53*	.58*	.49*	.33	--						
9.N-geri zHR	-.07	.04	.0	-.23	.20	.09	.21	-.09	--					
10.N-geri zYA	.13	.20	-.33	-.06	-.57*	.03	-.23	-.25	.19	--				
11.SPT-OE	.62*	.55*	-.18	.18	-.60*	.07	-.21	.0	-.33	.35	--			
12.SPT-CE	-.38	-.20	-.20	-.27	.16	-.08	-.16	-.20	.13	-.14	-.48	--		
13.WKET-PH	.09	-.16	.01	.0	.01	-.02	-.12	.11	-.40	.01	.03	-.05	--	
14.WKET-TK	-.03	.07	-.18	-.13	-.18	-.12	-.03	-.11	.45	.17	.01	-.07	-.84**	--

n:18. Pro-BDNF: Pro Brain Derivated Nörotrofik Faktör, Matur-BDNF: Matur Brain Derivated Nörotrofik Faktör, PANSS: Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği, KİDÖ: Kısa İşlevsellik Değerlendirme Ölçeği N-geri HR: hits ratio, N-geri YA: yanlış alarm, SPT-OE, CE: sürekli performans testi omission error, commission error, WKET-TK, PH: Wisconsin kart eşleme testi tamamlanan kategori, perseverasyon hatası Spearman korelasyon analizi * p<.05; ** p<.01

6.7. Tedavi Sonrası Pro-BDNF ve Matur-BDNF Düzeylerinin PANSS, KİDÖ, Bilişsel Test Puanları ile İlişkisi

Klozapin tedavisi sonrası pro-BDNF ve matur-BDNF ile PANSS, KİDÖ ve bilişsel testlerin puanları arasındaki ilişki istatistiksel olarak değerlendirilmiş ve Spearman korelasyon analizi sonuçları Tablo 6.7’de verilmiştir. Matur-BDNF düzeyi ile WKET-TK arasında pozitif yönlü orta dereceli korelasyon saptanırken, WKET-PH ile negatif yönlü orta dereceli bir korelasyon saptanmıştır (sırasıyla $r = .58$, $p < 0.05$; $r = -.71$, $p < 0.01$). Ayrıca KİDÖ puanı ile WKET-TK arasında negatif yönlü orta dereceli korelasyon saptanmıştır ($r = -.51$, $p < 0.05$).



Tablo 6.7. Tedavi sonrası pro-matur-BDNF düzeyleri ile ölçek puanları ve bilişsel test puanları arasındaki ilişki

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
1. Pro-BDNF	--													
2.Matur-BDNF	.34	--												
3.PANSS total	-.25	-.09	--											
4.PANSS pozitif	-.35	-.33	.65**	--										
5.PANSS negatif	-.31	-.01	.94**	.29	--									
6.PANSS dezorganize	.06	-.21	.32	.45	.13	--								
7.PANSS genel	-.05	-.05	.86**	.38	.69**	.56**	--							
8. KİDO	.21	.26	.61**	.06	.60	.30	.57*	--						
9.N-geri zHR	-.41	-.13	.12	.05	.21	-.04	-.02	-.07	--					
10.N-geri zYA	-.05	.32	.24	-.08	.31	-.38	.21	.14	.26	--				
11.SPT-OE	.47	.30	-.30	.07	-.38	.08	-.27	-.15	-.43	-.37	--			
12.SPT-CE	-.06	.09	.45	.19	.49	-.18	.35	-.12	-.16	.13	.03	--		
13.WKET-PH	.18	-.71**	.04	-.06	-.07	.02	.17	.30	-.54*	.02	.44	.13	--	
14.WKET-TK	-.32	.58*	-.20	.19	-.12	.11	-.29	-.51*	.36	-.17	-.39	-.11	-.88**	--

n:18. Pro-BDNF: Pro Brain Derivated Nörotrofik Faktör, Matur-BDNF: Matur Brain Derivated Nörotrofik Faktör, PANSS: Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği, KİDÖ: Kısa İşlevsellik Değerlendirme Ölçeği N-geri HR: hits ratio, N-geri YA: yanlış alarm, SPT-OE, CE: sürekli performans testi omission error, commission error, WKET-TK, PH: Wisconsin kart eşleme testi tamamlanan kategori, perseverasyon hatası Spearman korelasyon analizi * p<.05;**p<.01

6.8. Tedavi Öncesi ve Sonrası Pro-BDNF ve Matur-BDNF Düzeylerindeki Değişimin, PANSS, KİDÖ Puanlarındaki Değişim ve Klozapin – Norklozapin Düzeyleri ile İlişkisi

Tedavi öncesi ve sonrası Pro-BDNF ve Matur-BDNF düzeylerindeki değişimin, PANSS, KİDÖ puanlarındaki değişim ve klozapin-norklozapin düzeyleri arasındaki ilişki Spearman korelasyon analizi ile değerlendirilmiş ve sonuçları Tablo 6.8’de verilmiştir. Tedavi öncesi-sonrası serum Pro-BDNF ve matur-BDNF değişimi ile PANSS ve KİDÖ puanlarındaki değişim arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamamıştır. Ayrıca tedavi öncesi serum pro-BDNF ve matur-BDNF değerleri ile PANSS ve KİDÖ puanlarındaki değişim arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır. Serum norklozapin düzeyi ile PANSS total, PANSS negatif ve KİDÖ puanlarındaki değişim arasında negatif yönlü korelasyon saptanmıştır (sırasıyla $r = -.49$, $p < 0.05$; $r = -.60$, $p < 0.01$; $r = -.48$, $p < 0.05$).

Tablo 6.8. Tedavi öncesi ve sonrası Pro-BDNF ve Matur-BDNF düzeylerindeki değişimin, PANSS, KİDÖ puanlarındaki değişim ve klorzapin-norklorzapin düzeyleri ile ilişkisi

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
1. Pro-BDNF Öncesi	--											
2.Matur-BDNF Öncesi	.74**	--										
3. Pro-BDNF fark	-.80**	-.370	--									
4. Matur-BDNF FARK	-.66**	-.83**	.28	--								
5. Klorzapin düzeyi	.06	.22	-.09	-.16	--							
6.Norklorzapin düzeyi	.17	-.05	-.28	.06	.67**	--						
7. PANSS total fark	-.30	-.09	.28	.07	-.38	-.49*	--					
8. PANSS pozitif fark	-.21	.06	.29	-.16	-.17	-.33	.69**	--				
9. PANSS negatif fark	.06	.13	-.09	-.15	-.48*	-.60**	.71**	.23	--			
10.PANSS Dezorganize fark	-.14	-.13	.11	.01	-.28	-.14	.76**	.70**	.49*	--		
11. PANSS genel fark	-.20	-.20	.02	.25	-.27	-.20	.85**	.30	.69**	.65**	--	
12. KİDÖ fark	-.09	.0	.13	.26	-.26	-.48*	.57*	.39	.37	.27	.42	--

n:18. Pro-BDNF: Pro Brain Derivated Nörotrofik Faktör, Matur-BDNF: Matur Brain Derivated Nörotrofik Faktör, PANSS: Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği, KİDÖ: Kısa İşlevsellik Değerlendirme Ölçeği Spearman korelasyon analizi * p<.05;**p<.01

6.9. Tedavi Öncesi ve Sonrası Pro-BDNF ve Matur-BDNF Düzeylerindeki Değişimin Bilişsel Testlerdeki Değişim ve Klozapin – Norklozapin Düzeyleri ile İlişkisi

Tedavi öncesi sonrası Pro-BDNF ve Matur-BDNF düzeylerindeki değişimin, bilişsel testlerdeki değişim ve klozapin-norklozapin düzeyleri ile Spearman korelasyon analizi ile değerlendirilmiş ve sonuçları Tablo 6.9’da detaylı olarak verilmiştir. Katılımcıların tedavi öncesi-sonrası serum Pro-BDNF ve matur-BDNF düzeylerindeki değişim ile bilişsel test puanlarındaki değişim arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamamıştır. Yine klozapin ve norklozapin düzeyleri ile bilişsel testlerden alınan puanlardaki değişim arasında anlamlı bir korelasyon görülmemiştir.

N-geri testi doğru vuru oranındaki (HR) değişim ile Wisconsin kart eşleme testinde tamamlanan kategori (WKET-TK) sayısındaki değişim arasında negatif yönlü korelasyon saptanmıştır ($r = -.62$, $p < .05$). Wisconsin kart eşleme testinde perseverasyon hatası (WKET-PH) puanındaki değişim ile SPT-CE değişimi arasında pozitif yönlü korelasyon saptanmıştır ($r = .76$, $p < .01$). Wisconsin kart eşleme testinde perseverasyon hatası (WKET-PH) puanındaki değişim ile tamamlanan kategori (WKET-TK) puanındaki değişim arasında negatif yönlü korelasyon saptanmıştır ($r = -.71$, $p < .01$).

Tablo 6.9. Tedavi öncesi sonrası Pro-BDNF ve Matur-BDNF düzeylerindeki değişimin, bilişsel testlerdeki değişim ve klozapin-norklozapin düzeyleri ile ilişkisi

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
1. WAIS-R	--												
2.Pro-BDNF öncesi	-.17	--											
3.Matur-BDNF öncesi	-.09	.74**	--										
4.PRO-BDNF fark	.46	-.80**	-.37	--									
5.MATUR-BDNF fark	-.30	-.66**	-.83**	.28	--								
6.Klozapin düzeyi	-.15	.06	.22	-.09	-.16	--							
7.Norklozapin düzeyi	-.47*	.17	-.05	-.28	.06	.69**	--						
8.N-geri HR fark	.21	-.25	-.19	.20	.31	.18	.02	--					
9.N-geri YA fark	-.28	-.06	-.11	-.03	.08	.17	.48	.19	--				
10.SPT-OE fark	-.10	-.17	-.03	.13	-.02	-.15	-.07	.03	.17	--			
11.SPT-CE fark	-.20	.31	.33	-.16	-.23	.39	.24	-.27	-.13	-.51	--		
12.WKET-TK fark	.04	.22	-.01	-.14	-.11	-.05	-.10	-.62*	-.09	-.41	.33	--	
13.WKET-PH fark	-.06	-.24	.00	.14	.07	.10	.11	.20	.18	.76**	-.29	-.71**	--

n:15. Pro-BDNF: Pro Brain Derivated Nörotrofik Faktör, Matur-BDNF: Matur Brain Derivated Nörotrofik Faktör, N-geri HR: hits ratio, N-geri YA: yanlış alarm, SPT-OE, CE: sürekli performans testi omission error, commission error, WKET-TK, PH: Wisconsin kart eşleme testi tamamlanan kategori, perseverasyon hatası Spearman korelasyon analizi * p<.05;**p<.01

6.10. Tedavi Öncesi ve Sonrası Pro/Matur-BDNF Düzeylerinin Bilişsel Test Puanlarındaki değişim ile İlişkisi

Tedavi öncesi ve sonrasındaki pro/matur BDNF oranı ve tedavi ile bilişsel testlerdeki değişim arasında ilişki spearman korelasyon analizi ile değerlendirilmiş ve anlamlı ilişki bulunamamıştır. Detaylı istatistiksel analiz tablo 6.10’da verilmiştir.

Tablo 6.10. Tedavi Öncesi ve Sonrası Pro/Matur-BDNF Düzeylerinin Bilişsel Test Puanlarındaki değişim ile İlişkisi

	n-geri zHR fark	n-geri zFA fark	SPT-OE fark	SPT-CE fark	WKET-TK fark	WKET-PH fark
Pro/matur BDNF öncesi	-.114	.311	.186	-.188	-.116	.195
Pro/matur BDNF sonrası	-.252	-.130	.009	.240	.084	.251

n:15. Pro-BDNF: Pro Brain Derivated Nörotrofik Faktör, Matur-BDNF: Matur Brain Derivated Nörotrofik Faktör, N-geri HR: hits ratio, N-geri YA: yanlış alarm, SPT-OE, CE: sürekli performans testi omission error, commission error, WKET-TK, PH: Wisconsin kart eşleme testi tamamlanan kategori, perseverasyon hatası
Spearman korelasyon analizi * $p < .05$; ** $p < .01$

7. TARTIŞMA

Bu çalışmada tedaviye dirençli şizofreni hastalarında klozapin tedavisinin bilişsel işlevler ve serum pro-BDNF ve matur-BDNF düzeyi üzerine etkisini amaçlanmıştır. Ayrıca tedavi öncesi ve sonrası klinik belirtiler ve bilişsel işlevlerdeki değişimin serum pro-BDNF ve matur-BDNF düzeylerindeki değişim ile ilişkisini araştırmaktır. Katılımcıların yaş ortalaması 39.2 ± 13 ' idi ve %55'i kadındı. Katılımcılardan hiçbiri nikotin ve kafein dışında herhangi bir psikoaktif madde tüketmiyordu.

Antipsikotiklerle tedavinin bilişsel performansa etkisinin zaman süreci şu anda bilinmemektedir. Risperidon ve olanzapin ile istatistiksel olarak anlamlı bilişsel değişiklikler, 4-8 hafta gibi kısa tedavi dönemlerinden sonra gösterilmiştir (99). Ancak kısa dönem tedaviye odaklanan çalışmalar uzun dönem etkisine ile ilişkin bilgi verememektedir. Uzun vadeli çalışmalar, bir atipik antipsikotik ile spesifik bilişsel alandaki iyileşmeyi öngörmeye ve bilişsel iyileşmenin seyrini öngörmeye daha iyi bir konumdadır. Atipik antipsikotiklerin bilişsel işlevler üzerine etkisinin araştırıldığı çalışmaların 2015 yılına ait bir meta-analizinde, ziprasidonla kıyasla klozapin, olanzapin, ketiapin ve BKA'larla tedavi edilen hastalarda sözel çalışma belleği performansında azalma ve sertindolün yürütücü işlevler üzerinde klozapin, olanzapin, ziprasidon ve BKA'lara göre olumlu etkisi olduğu gösterilmiş. Ayrıca klozapin ve olanzapinin sözel akıcılık üzerine olumlu etkileri olduğu gösterilmiş (56). Farklı antipsikotik ilaçlarla tedavi edilen hastaları içeren randomize kontrollü çalışmaların daha yeni bir ağ meta-analizinde ise, klozapinle tedavi edilen hastaların, diğer antipsikotiklerle tedavi edilen hastalarla karşılaştırıldığında hafıza ve sözel öğrenmede en kötü olmak üzere, bilişsel alanların çoğunda daha kötü performans gösterdiği bulunmuştur (57). Ancak yukarıda söz edilen her iki meta-analizde de daha zayıf bilişsel işlevlere sahip olması muhtemel olan TDŞ popülasyonunu ayırt etmeden psikotik bozukluk ve/veya şizofreni hastalarına yer verilmiş ve alt grup analizleri verilmemiştir. Ayrıca bu iki metaanalize dahil edilen çalışmaların ortalama süresi 23 hafta gibi görece uzun olmasına rağmen, sekiz hafta kadar kısa ve 52 hafta kadar uzun çalışmaların dahil edilmiş olması sonuçları karıştırmış olabilir. Sadece TDŞ grubunda klozapin tedavisinin bilişsel işlevler üzerine etkisini araştıran çalışmaların 2023 yılına ait meta-analizi ise klozapinin hem kısa dönemde hem de uzun dönemde kompleks dikkat üzerinde, uzun dönemde ise genel olarak bilişsel işlevler üzerinde olumlu etkisi olduğunu gösterse de çalışma belleğini değerlendiren WKET-TK sayısında kötüleşme olduğunu göstermiştir (58). Ayrıca aynı metaanalizin alt grup analizleri genel bilişsel işlevde anlamlı bir iyileşmenin yalnızca takip

süresi 6 ay veya daha uzun olan çalışmalarda olduğunu bulmuştur (58). Tablo 7.1’de tedaviye dirençli şizofreni hastalarında klozapin tedavisinin bilişsel testler üzerine etkisini araştıran çalışmaların sonuçları özetlenmiştir. Bizim çalışmamızda, bu son meta-analizin bulgularıyla paralel biçimde, klozapin tedavisi öncesi ve sonrasında dikkatin sürdürülmesini ölçen SPT-OE puanlarında istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş saptanmıştır bu demek oluyor ki klozapin tedavisi ile dikkati sürdürmede iyileşme sağlamıştır. Ek olarak çalışmamızda, literatürden farklı olarak çalışma belleğini değerlendiren WKET-TK sayısında anlamlı bir artış, WKET-PH sayısında anlamlı düşüş saptanmıştır yani altı aylık klozapin tedavisi ile çalışma belleğini değerlendiren test puanlarında anlamlı iyileşme bulunmuştur. Bu sonuçlar, klozapin uzun süre kullanımının bilişsel işlevlerin iyileştirilmesinde daha yararlı etki yaratabileceğini ve bu nedenle teşvik edilmesi gerektiğini düşündürmektedir. Yukarıda sözü edilen meta-analizin bulgularıyla paralel biçimde bizim çalışmamızda olduğu gibi bilişsel testlerdeki iyileşme uzun vadede ortaya çıkıyor olabilir. Çalışmalardaki tutarsız sonuçlar ise üzerinde çalışılan hasta grubunun heterojenliği, örneklem büyüklüğünün küçük olması, izleme sürelerinin kısalığı ve çalışmalarda standart bir bilişsel işlev değerlendirilmesinin yapılmaması ile ilgili olabilir.

Tablo 7.1. Tedaviye dirençli şizofreni hastalarında klozapin tedavisinin bilişsel testler üzerine etkisini araştıran çalışmalar

Çalışma (birinci yazar ve yıl)	Hasta grubu ve örneklem sayısı	Ortalama klozapin dozu ve süre	Bilişsel değerlendirme	Sonuç
Harvey ve ark. 2008 (100)	TDS n: 54	250-600 mg/gün 12 hafta	Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi	Deneme 1: 12 haftada önemli iyileşme Toplam öğrenme: anlamlı bir fark yok
Meltzer ve ark. 2008 (101)	TDS n: 21	564 mg/gün 6.hafta-6 ay	WAISR-total ve sayı dizisi Sözel öğrenme Peterson Ünsüz Trigram Testi WKET-TK-PH	Anlamlı değişim yok Hemen hatırlama: 6 haftada belirgin iyileşme; 6 ayda nispeten kötüleşme. Gecikmiş hatırlama: anlamlı bir fark yok Anlamlı değişim yok TK’de anlamlı değişim yok, PH 6.ayda anlamlı iyileşme
Bender ve ark. 2006 (99)	TDS n:12	100-400 mg/gün 4. ve 26. hafta	Stroop test	Doğru vuru ve yanlış alarm: 4 hafta ve 26 haftada önemli iyileşme, Tepki süresi: önemli bir fark bulunmamış
Sharma ve ark. 2003 (38)	TDS n:14	350-650 /gün 6.hafta-6. ay	SPT Parmak vurma testi WKET-TK-PH	Anlamlı değişim yok Anlamlı değişim yok Anlamlı değişim yok

Sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında şizofreni tanısı olan kişilerde hem serum hem de plazmadaki periferik BDNF seviyelerinin azaldığı biliniyor. Antipsikotikler ilaçlarla şizofrenide periferik BDNF değişimini değerlendiren çalışmalara baktığımızda, çalışmaların sonuçları tutarsızdır. Işıldar ve arkadaşlarının şizofreni hastalarında antipsikotik tedavinin serum BDNF düzeyine etkisini araştırdığı çalışmada, 6 haftalık antipsikotik tedavinin, bazal seviyesi ile karşılaştırıldığında serum BDNF düzeyini değiştirmediği bulunmuştur (102). Çalışma kronik, ilk epizod ve tedaviye dirençli olmak üzere heterojen bir hasta grubu üzerinde yapılmıştır. İlk atak psikozda bir yıllık olanzapin tedavisinin plazma BDNF düzeyleri üzerine etkisinin araştırıldığı bir başka çalışmada ise tedavi öncesi ölçüme göre tedavi sonrası plazma BDNF düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı yükselme bulunmuştur ancak bu çalışmalar BDNF izoformlarını ayrı ayrı değerlendirmemiştir (103). Literatürde tedaviye dirençli şizofrenide serum BDNF düzeylerinin klozapin tedavisi ile değişimini araştıran iki çalışma bulunmuştur. Bu çalışmaların sonuçlarına göre klozapin tedavisi serum BDNF düzeylerini etkilememektedir ancak bu çalışmaların süresi 4 hafta ve 40 gün gibi görece kısa olduğu için tedavinin akut etkisi ile ilgili yorum yapılabilirken uzun vadeli etkisi için değerlendirme yapılamayacak niteliktedir (104, 105). Şizofreni hastalarında antipsikotik tedavi sonrasında periferik BDNF düzeylerinin değişimini araştıran ve 2014 yılında yayınlanan meta-analize göre antipsikotik tedavi, belirtilerdeki iyileşmeden bağımsız olarak BDNF düzeylerini iyileştirmiştir (106). Ancak meta-analize dahil edilen çalışmaların örneklemi oldukça heterojendir (ilk atak psikoz, kronik şizofreni ve tedaviye dirençli) ve ayrıca pro-BDNF (apoptotik etkilere sahip) ve matur-BDNF şeklinde ayırım yapılmamış olması önemli bir kısıtlılıktır. Literatürde antipsikotik tedavinin serum pro-BDNF ve matur-BDNF üzerine olan etkisini araştıran çalışmaya rastlanmamıştır; ancak sağlıklı kontrollerle kıyaslanan kesitsel çalışmalarda pro/matur BDNF oranının şizofreni hastalarında daha yüksek olduğu daha tutarlı olarak bulunmuştur (10). Tablo 7.2’de şizofreni hastalarında antipsikotik tedavi ile periferik BDNF düzeyi değişimini değerlendiren çalışmalar özetlenmiştir. Bizim çalışmamızda ise altı aylık klozapin tedavisi sonrasında serum matur-BDNF düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı değişim saptanmazken, pro-BDNF değerlerinin altıncı ay ölçümlerinde tedavi öncesine göre anlamlı olarak düştüğü saptanmıştır.

Tablo 7.2. Antipsikotik tedavi ile periferik BDNF değişimi ile ilgili çalışmalar

Çalışma (birinci yazar ve yıl)	Hasta grubu ve örneklem sayısı	İlaçlar ve süre	Bakılan biomarker ve yöntemi	Sonuç
Işıldar ve ark. 2004 (102)	Kronik şizofreni Tedaviye dirençli İlk epizod psikoz n:22	Olanzapin Risperidon Klozapin Süre: 6 hafta	Serum BDNF ELISA	Bazal serum BDNF düzeyinde 6 haftalık antipsikotik tedavi sonrası istatistiksel olarak anlamlı değişim saptanmamış.
Kudlek ve ark. 2016 (107)	Şizofreni tanısı olup akut psikotik atak geçirenler drug naïve hastalar (İlk atak psikoz ya da 6 aydır ilaç kullanmayan şizofreni hastaları) n:50	Olanzapin Risperidon Süre: 6 hafta	Serum ve plazma BDNF ELISA	Hem risperidon hem de olanzapin, 6 haftalık tedaviden sonra plazma ve serum BDNF düzeylerini etkilememiş.
Li ve ark. (108)	Şizofreni tanısı olup akut psikotik atak geçirenler n:160	EKT Aripiprazol Ketiypin Olanzapin Risperidon EKT'den 3 gün sonra, antipsikotik tedaviden 8 hafta sonra	Serum BDNF ELISA	Bazal serum BDNF düzeyinde EKT ve antipsikotik sonrası istatistiksel olarak anlamlı artış saptanmış.
Gonzalez-Pinto ve ark. 2010 (103)	İlk atak psikoz (n:18)	Olanzapin Süre: 12 ay	Plazma BDNF ELISA	Olanzapinle 1 yıllık tedaviden sonra plazma BDNF düzeylerinde bazal seviyesine göre istatistiksel olarak anlamlı yükselme saptanmış.
Ajami ve ark. 2014 (105)	Kronik şizofreni (n:26)	Klozapin Risperidon Süre: 40 gün	Serum BDNF ELISA	Hem klozapin hem de risperidon 40 günlük tedaviden sonra serum BDNF düzeylerini etkilememiş.
Chen ve ark. 2011 (104)	Kronik şizofreni (n:53)	Klozapin Risperidon Süre: 4 hafta	Serum BDNF ELISA	4 haftalık tedavi sonrasında risperidon serum BDNF değerlerini anlamlı olarak artırsa da klozapin ile anlamlı değişim bulunmamış.
Pedroni ve ark. 2011 (109)	Klozapin kullanan şizofreni hastaları (detay verilmemiş) (n:31)	Klozapin Süre: kesitsel çalışma	Serum BDNF ELISA	Klozapin günlük dozu ile serum BDNF düzeyi ilişkili bulunmuş.

Bizim çalışmamızın literatürden farklı bu bulguları sadece tedaviye dirençli şizofreni hastalarına yer verilmiş olması, pro-BDNF ve matur-BDNF düzeyleri ayrı ayrı değerlendirilmiş olması ve ayrıca hastaların takip süresi 6 ay gibi görece uzun bir süre olması ile açıklanabilir.

Çalışmamızda pro-BDNF, matur-BDNF ve pro/matur BDNF oranı ile bilişsel testler arasındaki ilişki hem tedavi öncesinde hem de altı aylık tedavi sonrasında değerlendirilmiştir. Tedavi öncesi değerlendirmede serum pro-BDNF düzeyi ile dikkati değerlendiren SPT-OE arasında pozitif yönlü orta dereceli ilişki saptanmıştır. Yani apoptotik etkisi olduğu bilinen serum pro-BDNF düzeyi yükseldikçe dikkati sürdürmenin daha kötü olduğu saptanmıştır.

Tedavi sonrasındaki değerlendirmede ise matur-BDNF ile çalışma belleğini değerlendiren WKET-TK puanıyla orta derecede pozitif yönlü ilişki bulunurken, WKET-PH arasında negatif yönlü orta dereceli ilişki bulunmuştur. Yani serum matur-BDNF düzeyi arttıkça çalışma belleği performansı iyileşmektedir. Periferik BDNF ile bilişsel bozulmanın değerlendirildiği diğer çalışmalara baktığımızda, TDŞ'de bilişsel bozulma ile pro-BDNF ve matur-BDNF seviyelerinin değerlendirildiği bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Kronik şizofrenide periferik BDNF düzeyi ile bilişsel bozulma arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalara bakıldığında tutarsız sonuçlar vardır (çalışmalar Tablo 7.2'de özetlenmiştir). Yakın zamanlı bir meta-analizin sonucu da şizofreni hastalarında düşük periferik BDNF düzeyleri ile bilişsel işlev bozukluğu arasında ilişki bulunsa da düşük etki büyüklüğü nedeniyle önemli bir rol oynamadığını göstermiştir (10). Bu bulgular şizofrenide nörotrofik faktörler ve bilişsel bozulma arasındaki ilişkinin düzeyini etkileyebilecek, BDNF formları gibi potansiyel aracı ve karıştırıcı faktörlerin araştırılması için daha ileri çalışmalara ihtiyaç duyulduğunu düşündürmektedir.

Tedavi öncesi ve sonrasındaki kesitsel değerlendirmeye ek olarak pro-BDNF ve matur-BDNF değişimin bilişsel testlerdeki değişim arasındaki ilişki incelenmiştir. Klozapin tedavisi ile serum pro-BDNF ve matur-BDNF değişimi ile bilişsel testlerdeki değişim arasında ilişki bulunmamıştır. Literatürde klozapin tedavisi ile serum BDNF seviyesindeki değişim ile bilişsel testlerdeki değişim arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmaya rastlanmamıştır ancak olanzapin ve risperidon monoterapisi ile yapılan iki çalışma bulunmuştur.

Zhang ve arkadaşları olanzapinin BDNF ve bilişsel işlevsellik üzerindeki etkilerini incelemek ve BDNF'nin bilişsel bozulma için bir biyobelirteç olarak kullanılmayacağını değerlendirmek için 12 haftalık açık etiketli, ileriye dönük gözlemsel bir çalışma tasarlamış. RBANS (Nöropsikolojik Durumun Değerlendirilmesi için Tekrarlanabilir Batarya) ile değerlendirilen bilişsel performansın olanzapin tedavisine yanıt olarak anlık bellek, dikkat ve toplam RBANS skorunda anlamlı iyileşmenin yanı sıra plazma BDNF düzeylerinde başlangıca göre artış bulunmuş. BDNF plazma seviyelerindeki artış, RBANS skorlarındaki değişikliklerle

korelasyon gösterdiğini bulmuşlar (110). Benzer şekilde Wu ve arkadaşları risperidonun ilk epizod şizofreni hastalarında BDNF ve bilişsel işlevsellik üzerindeki etkilerini incelemek amacıyla 12 haftalık bir çalışma tasarlamışlar. Risperidon tedavisi ile, hafızada, gecikmiş hafızada ve RBANS toplam skorunda anlamlı iyileşmenin yanı sıra BDNF düzeylerinde de hafif artış saptamışlar. Yalnızca başlangıçtaki BDNF seviyeleri yüksek olan hasta grubunda düşük BDNF seviyeleri ile gecikmiş hafıza arasındaki korelasyonlar da tespit edilmiş (111).

Tablo 7.2. Şizofreni hastalarında periferik BDNF düzeyi ile bilişsel bozulma arasında ilişkiyi inceleyen kesitsel çalışmalar

Çalışma (birinci yazar ve yıl)	Hasta grubu ve örneklem sayısı	Bilişsel değerlendirme	Bakılan biomarker ve yöntemi	Sonuç
Xiu ve ark. 2020 (112)	Tedavi görmemiş ilk atak psikoz n: 327	Nöropsikolojik Durumun Değerlendirilmesi için Tekrarlanabilir Batarya (RBANS)	Serum BDNF ELISA	BDNF kontrole kıyasla azalmış ancak bilişsel bozulma ile ilişkili bulunmamış.
Xiao ve ark. 2017 (113)	Tedavi görmemiş ilk atak psikoz n: 58	TMT Sözel akıcılık Stroop	Serum BDNF ELISA	BDNF kontrole kıyasla azalmış ve TMT ve sözel akıcılık performansı BDNF ile ilişkili bulunmuş.
Hori ve ark. 2017 (114)	Kronik şizofreni n: 146	Şizofrenide bilişin kısa değerlendirmesi (BACS)	Serum BDNF ELISA	Çalışma belleği ve hız, BDNF ile önemli ölçüde ilişkili bulunmuş.
Tang ve ark. 2019 (115)	Defisit şizofreni n: 51 Non-defisit şizofreni n: 58	Rakam dikkat testi Sözel akıcılık Stroop Tempolu İşitsel Seri Ekleme Testi (PASAT)	Serum BDNF ELISA	Serum BDNF düzeyleri DS ve NDS'deki bilişsel işlevlerle ilişkili bulunmamış.
Wei ve ark. 2020 (116)	Kronik şizofreni n: 189	WKET Stroop Sözel akıcılık	Serum BDNF ELISA	Yürütücü işlevler BDNF ile önemli ölçüde ilişkili bulunmuş.
Lin ve ark. 2017 (117)	Kronik şizofreni n: 29	Görsel arama görevi Duygu tanıma	Serum BDNF ELISA	Düşük BDNF seviyeleri azalmış dikkat ile ilişkili bulunmuş.
Carlino ve ark. 2011 (118)	Şizofreni (n:40) Sağlıklı kontrol (n:40)	TMT WAIS-III sayı dizisi,	Serum matur-BDNF Serum pro-BDNF ELISA	Pro-BDNF azalmış bilişsel işlevleri tahmin etmede yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip olduğu bulunmuş.

Sonuç olarak alışmamızda TDş hastalarında klozapin tedavisi sonrası apoptotik etkilere sahip olduğu bilinen pro-BDNF düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş saptanmıştır. Ancak bu değişimin bilişsel test performansındaki değişim ile bir ilişkisi bulunamamıştır. Ayrıca altı aylık klozapin tedavisi sonrası sürekli dikkat ve çalışma belleği test puanlarında istatistiksel olarak anlamlı iyileşme saptanmıştır. Çalışmamızın prospektif bir çalışma olması, hastaların 6 ay boyunca izlenmesi ve BDNF izoformlarının ayrı ayrı değerlendirilmesi çalışmanın güçlü yönleridir. Ancak örneklemin küçük olması, ek ilaç kullanımı gibi karıştıracı faktörlerin olması, periferik değişikliklerin santral sinir sistemindeki değişiklikleri yansıtmama derecesinin belirsiz olması çalışmanın başlıca kısıtlılıklarıdır.



8. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuç

- Bu çalışmadan elde edilen sonuçlar TDŞ hastalarında klozapin tedavisi ile pro-BDNF düzeyinin azaldığını ve matur-BDNF düzeyinin ve pro/matur BDNF oranının değişmediğini göstermektedir.
- TDŞ hastalarında altı aylık klozapin tedavisi ile çalışma belleğini ve sürekli dikkati değerlendiren testlerde iyileşme olduğu gösterilmiştir.
- TDŞ hastalarında tedavi öncesi ve klozapin tedavisi sonrası altıncı aydaki serum pro-BDNF ve matur-BDNF seviyelerindeki değişimle bilişsel test performanslarındaki ve semptomlardaki değişim arasında ilişki bulunamamıştır.

Öneriler

- TDŞ hastalarında klozapin tedavisi ile çalışma belleğini ve sürekli dikkati değerlendiren testlerde iyileşme olduğu gösterilmiştir ancak bu değişimin serum pro-BDNF ve matur-BDNF ile ilişkisi gösterilememiştir bunun için daha geniş örneklemelerde çalışmaya ihtiyaç vardır.
- Çalışmamızda TDŞ hastalarında klozapin tedavisi sonrasında serum pro-BDNF düzeylerinin azaldığını gösterdik, ancak bu artışın antipsikotik tedavisinin etkililiği için bir ön koşul mu yoksa etki mekanizmasıyla ilgisi olmayan bir epifenomen mi olduğunu bilinmemektedir.
- TDŞ hastalarında bilişsel yıkımı ve tedaviye direnci yordayabilecek biyobelirteçlerin belirlenmesi için daha geniş örneklem ve daha uzun süren takip çalışmalarına ihtiyaç vardır.

9. KAYNAKLAR

1. Bora E, Akdede BB, Alptekin K. Neurocognitive impairment in deficit and non-deficit schizophrenia: a meta-analysis. *Psychological medicine*. 2017;47(14):2401-13.
2. Hjorthoj C, Sturup AE, McGrath JJ, Nordentoft M. Years of potential life lost and life expectancy in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry*. 2017;4(4):295-301.
3. Charlson FJ, Ferrari AJ, Santomauro DF, Diminic S, Stockings E, Scott JG, ve ark. Global epidemiology and burden of schizophrenia: findings from the global burden of disease study 2016. *Schizophrenia bulletin*. 2018;44(6):1195-203.
4. Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P. *Compêndio de Psiquiatria-: Ciência do Comportamento e Psiquiatria Clínica*: Artmed Editora; 2016.
5. Shoal G, Weizman A. The possible role of neurotrophins in the pathogenesis and therapy of schizophrenia. *European neuropsychopharmacology*. 2005;15(3):319-29.
6. Buckley PF, Pillai A, Howell KR. Brain-derived neurotrophic factor: findings in schizophrenia. *Current opinion in psychiatry*. 2011;24(2):122-7.
7. Karege F, Schwald M, Cisse M. Postnatal developmental profile of brain-derived neurotrophic factor in rat brain and platelets. *Neuroscience letters*. 2002;328(3):261-4.
8. Grillo RW, Ottoni GL, Leke R, Souza DO, Portela LV, Lara DR. Reduced serum BDNF levels in schizophrenic patients on clozapine or typical antipsychotics. *Journal of psychiatric research*. 2007;41(1-2):31-5.
9. Gama CS, Andreazza AC, Kunz M, Berk M, Belmonte-de-Abreu PS, Kapczinski F. Serum levels of brain-derived neurotrophic factor in patients with schizophrenia and bipolar disorder. *Neuroscience letters*. 2007;420(1):45-8.
10. Yesilkaya UH, Gica S, Tasdemir BG, Menekseoglu PO, Cirakli Z, Karamustafalioglu N. A novel commentary: Investigation of the role of a balance between neurotrophic and apoptotic proteins in the pathogenesis of psychosis via the tPA-BDNF pathway. *Journal of Psychiatric Research*. 2021;142:160-6.
11. Jauhar S, Johnstone M, McKenna P. Schizophrenia *Lancet*, 399 (10323)(2022). View PDF View article View in Scopus.473-86.
12. Andreasen NC. The evolving concept of schizophrenia: from Kraepelin to the present and future. *Schizophrenia research*. 1997;28(2-3):105-9.
13. Hoenig J. The Concept of Schizophrenia Kraepelin–Bleuler–Schneider. *The British Journal of Psychiatry*. 1983;142(6):547-56.
14. Kendler KS. Phenomenology of schizophrenia and the representativeness of modern diagnostic criteria. *JAMA psychiatry*. 2016;73(10):1082-92.

15. Altamura C, Fagiolini A, Galderisi S, Rocca P, Rossi A. Schizophrenia today: epidemiology, diagnosis, course and models of care. *Journal of Psychopathology*. 2014;20:223-43.
16. Valle R. Schizophrenia in ICD-11: Comparison of ICD-10 and DSM-5. *Revista de Psiquiatría y Salud Mental (English Edition)*. 2020;13(2):95-104.
17. Jongsma HE, Turner C, Kirkbride JB, Jones PB. International incidence of psychotic disorders, 2002–17: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Public Health*. 2019;4(5):e229-e44.
18. Tandon R, Keshavan MS, Nasrallah HA. Schizophrenia, “just the facts” what we know in 2008. 2. Epidemiology and etiology. *Schizophrenia research*. 2008;102(1-3):1-18.
19. Greenwood TA, Lazzeroni LC, Murray SS, Cadenhead KS, Calkins ME, Dobie DJ, et al. Analysis of 94 candidate genes and 12 endophenotypes for schizophrenia from the Consortium on the Genetics of Schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*. 2011;168(9):930-46.
20. Kendler KS, Lönn SL, Sundquist J, Sundquist K. Smoking and schizophrenia in population cohorts of Swedish women and men: a prospective co-relative control study. *American Journal of Psychiatry*. 2015;172(11):1092-100.
21. Geddes JR, Lawrie SM. Obstetric complications and schizophrenia: a meta-analysis. *The British Journal of Psychiatry*. 1995;167(6):786-93.
22. Brown AS. Prenatal infection as a risk factor for schizophrenia. *Schizophrenia bulletin*. 2006;32(2):200-2.
23. Benros ME, Nielsen PR, Nordentoft M, Eaton WW, Dalton SO, Mortensen PB. Autoimmune diseases and severe infections as risk factors for schizophrenia: a 30-year population-based register study. *American Journal of Psychiatry*. 2011;168(12):1303-10.
24. Semple DM, McIntosh AM, Lawrie SM. Cannabis as a risk factor for psychosis: systematic review. *Journal of psychopharmacology*. 2005;19(2):187-94.
25. Valipour G, Saneei P, Esmailzadeh A. Serum vitamin D levels in relation to schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2014;99(10):3863-72.
26. Miyamoto S, Miyake N, Jarskog L, Fleischhacker W, Lieberman J. Pharmacological treatment of schizophrenia: a critical review of the pharmacology and clinical effects of current and future therapeutic agents. *Molecular psychiatry*. 2012;17(12):1206-27.
27. Boison D, Singer P, Shen H-Y, Feldon J, Yee BK. Adenosine hypothesis of schizophrenia—opportunities for pharmacotherapy. *Neuropharmacology*. 2012;62(3):1527-43.
28. Fišar Z. Biological hypotheses, risk factors, and biomarkers of schizophrenia. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2023;120:110626.
29. Kowiański P, Lietzau G, Czuba E, Waśkow M, Steliga A, Moryś J. BDNF: a key factor with multipotent impact on brain signaling and synaptic plasticity. *Cellular and molecular neurobiology*. 2018;38:579-93.

30. Yang J, Harte-Hargrove LC, Siao C-J, Marinic T, Clarke R, Ma Q, ve ark. proBDNF negatively regulates neuronal remodeling, synaptic transmission, and synaptic plasticity in hippocampus. *Cell reports*. 2014;7(3):796-806.
31. Heinrichs RW, Zakzanis KK. Neurocognitive deficit in schizophrenia: a quantitative review of the evidence. *Neuropsychology*. 1998;12(3):426.
32. McCutcheon RA, Keefe RS, McGuire PK. Cognitive impairment in schizophrenia: aetiology, pathophysiology, and treatment. *Molecular psychiatry*. 2023;1-17.
33. Mesholam-Gately RI, Giuliano AJ, Goff KP, Faraone SV, Seidman LJ. Neurocognition in first-episode schizophrenia: a meta-analytic review. *Schizophrenia Research*. 2010;2(117):327.
34. Bleuler E. Dementia praecox: Or the group of schizophrenias: International Universities Press; 1969.
35. Posner MI, Petersen SE. The attention system of the human brain. *Annual review of neuroscience*. 1990;13(1):25-42.
36. Parasuraman R, Warm JS, See JE. Brain systems of vigilance. 1998.
37. Dickinson D, Ramsey ME, Gold JM. Overlooking the obvious: a meta-analytic comparison of digit symbol coding tasks and other cognitive measures in schizophrenia. *Archives of general psychiatry*. 2007;64(5):532-42.
38. Sharma T, Hughes C, Soni W, Kumari V. Cognitive effects of olanzapine and clozapine treatment in chronic schizophrenia. *Psychopharmacology*. 2003;169:398-403.
39. Palmer BW, Heaton RK. Executive dysfunction in schizophrenia. *Cognition in schizophrenia: Impairments, importance and treatment strategies*. 2000:51-72.
40. Mesholam-Gately RI, Giuliano AJ, Goff KP, Faraone SV, Seidman LJ. Neurocognition in first-episode schizophrenia: a meta-analytic review. *Neuropsychology*. 2009;23(3):315.
41. Johnson-Selfridge M, Zalewski C. Moderator variables of executive functioning in schizophrenia: meta-analytic findings. *Schizophrenia bulletin*. 2001;27(2):305-16.
42. Baddeley A, Hitch G, Allen R. A multicomponent model of working memory. *Working memory: State of the science*. 2021:10-43.
43. Forbes N, Carrick L, McIntosh A, Lawrie S. Working memory in schizophrenia: a meta-analysis. *Psychological medicine*. 2009;39(6):889-905.
44. Lezak MD. *Neuropsychological assessment*: Oxford University Press, USA; 2004.
45. Zakzanis KK, Heinrichs RW. Schizophrenia and the frontal brain: A quantitative review. *Journal of the International Neuropsychological Society*. 1999;5(6):556-66.
46. Knowles EE, David AS, Reichenberg A. Processing speed deficits in schizophrenia: reexamining the evidence. *American Journal of Psychiatry*. 2010;167(7):828-35.

47. Paudel S, Coman D, Freudenreich O. Subjective experience of cognitive difficulties as an important attribute of quality of life among individuals with schizophrenia spectrum disorders. *Schizophrenia Research*. 2019;215:476-8.
48. Raffard S, Lebrun C, Bayard S, Macgregor A, Capdevielle D. Self-awareness deficits of cognitive impairment in individuals with schizophrenia. Really? *Frontiers in Psychiatry*. 2020;11:731.
49. Halverson TF, Orleans-Pobee M, Merritt C, Sheeran P, Fett A-K, Penn DL. Pathways to functional outcomes in schizophrenia spectrum disorders: Meta-analysis of social cognitive and neurocognitive predictors. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2019;105:212-9.
50. Sevy S, Davidson M. The cost of cognitive impairment in schizophrenia. *Schizophrenia research*. 1995.
51. Knapp M, Mangalore R, Simon J. The global costs of schizophrenia. *Schizophrenia bulletin*. 2004;30(2):279-93.
52. Sheffield JM, Karcher NR, Barch DM. Cognitive deficits in psychotic disorders: a lifespan perspective. *Neuropsychology review*. 2018;28:509-33.
53. Keefe RS, Bilder RM, Davis SM, Harvey PD, Palmer BW, Gold JM, ve ark. Neurocognitive effects of antipsychotic medications in patients with chronic schizophrenia in the CATIE Trial. *Archives of general psychiatry*. 2007;64(6):633-47.
54. Buchanan RW, Keefe RS, Umbricht D, Green MF, Laughren T, Marder SR. The FDA-NIMH-MATRICES guidelines for clinical trial design of cognitive-enhancing drugs: what do we know 5 years later? *Schizophrenia bulletin*. 2011;37(6):1209-17.
55. Meltzer HY, McGurk SR. The effects of clozapine, risperidone, and olanzapine on cognitive function in schizophrenia. *Schizophrenia bulletin*. 1999;25(2):233-56.
56. Nielsen R, Levander S, Kjaersdam Telléus G, Jensen S, Østergaard Christensen T, Leucht S. Second-generation antipsychotic effect on cognition in patients with schizophrenia—a meta-analysis of randomized clinical trials. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2015;131(3):185-96.
57. Baldez DP, Biazus TB, Rabelo-da-Ponte FD, Nogaro GP, Martins DS, Kunz M, ve ark. The effect of antipsychotics on the cognitive performance of individuals with psychotic disorders: network meta-analyses of randomized controlled trials. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2021;126:265-75.
58. Cheuk NKW, Tse W, Tsui HKH, Ma CF, Chun JSW, Chung AKK, ve ark. A systematic review and meta-analysis of the effect of clozapine on cognitive functions in patients with treatment-resistant schizophrenia. *Schizophrenia Research*. 2023.
59. Joshi YB, Thomas ML, Braff DL, Green MF, Gur RC, Gur RE, ve ark. Anticholinergic medication burden—associated cognitive impairment in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*. 2021;178(9):838-47.
60. Koblan KS, Kent J, Hopkins SC, Krystal JH, Cheng H, Goldman R, ve ark. A non-D2-receptor-binding drug for the treatment of schizophrenia. *New England Journal of Medicine*. 2020;382(16):1497-506.

61. Wallace TL, Bertrand D. Neuronal $\alpha 7$ nicotinic receptors as a target for the treatment of schizophrenia. *International Review of Neurobiology*. 2015;124:79-111.
62. Lehman A, Lieberman J, Dixon L, McGlashan T, Miller A, Perkins D, ve ark. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia second edition. *Am J Psychiatry*. 2010;10.
63. Buckley PF, Chiles JA, Conley RR, Robinson DG, Schooler NR, Shon SP, ve ark. The Texas Medication Algorithm Project antipsychotic algorithm for schizophrenia: 2006 update. *J Clin Psychiatry*. 2007;68(11):1751-62.
64. Howes OD, McCutcheon R, Agid O, De Bartolomeis A, Van Beveren NJ, Birnbaum ML, ve ark. 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.
65. Siskind D, Orr S, Sinha S, Yu O, Brijball B, Warren N, ve ark. Rates of treatment-resistant schizophrenia from first-episode cohorts: systematic review and meta-analysis. *The British Journal of Psychiatry*. 2022;220(3):115-20.
66. Leung CC-Y, Gadelrab R, Ntephe CU, McGuire PK, Demjaha A. Clinical course, neurobiology and therapeutic approaches to treatment resistant schizophrenia. Toward an integrated view. *Frontiers in Psychiatry*. 2019;10:601.
67. Khokhar JY, Henricks AM, Sullivan ED, Green AI. Unique effects of clozapine: a pharmacological perspective. *Advances in pharmacology*. 2018;82:137-62.
68. Seeman P. Clozapine, a fast-off-D2 antipsychotic. *ACS chemical neuroscience*. 2014;5(1):24-9.
69. Wenthur CJ, Lindsley CW. Classics in chemical neuroscience: clozapine. *ACS chemical neuroscience*. 2013;4(7):1018-25.
70. Stepnicki P, Kondej M, Kaczor AA. Current concepts and treatments of schizophrenia. *Molecules*. 2018;23(8):2087.
71. Meltzer HY, Li Z, Kaneda Y, Ichikawa J. Serotonin receptors: their key role in drugs to treat schizophrenia. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2003;27(7):1159-72.
72. Kapur S, Seeman P. Does fast dissociation from the dopamine D2 receptor explain the action of atypical antipsychotics?: A new hypothesis. *American Journal of Psychiatry*. 2001;158(3):360-9.
73. Svensson TH. α -Adrenoceptor modulation hypothesis of antipsychotic atypicality. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2003;27(7):1145-58.
74. Rajji TK, Mulsant BH, Davies S, Kalache SM, Tsoutsoulas C, Pollock BG, ve ark. Prediction of working memory performance in schizophrenia by plasma ratio of clozapine to N-desmethylozapine. *American Journal of Psychiatry*. 2015;172(6):579-85.
75. Foster DJ, Choi DL, Conn PJ, Rook JM. Activation of M1 and M4 muscarinic receptors as potential treatments for Alzheimer's disease and schizophrenia. *Neuropsychiatric disease and treatment*. 2014:183-91.

76. Sur C, Mallorga PJ, Wittmann M, Jacobson MA, Pascarella D, Williams JB, ve ark. N-desmethylozapine, an allosteric agonist at muscarinic 1 receptor, potentiates N-methyl-D-aspartate receptor activity. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2003;100(23):13674-9.
77. Nair PC, McKinnon RA, Miners JO, Bastiampillai T. Binding of clozapine to the GABAB receptor: clinical and structural insights. *Molecular psychiatry*. 2020;25(9):1910-9.
78. Kaster TS, de Jesus D, Radhu N, Farzan F, Blumberger DM, Rajji TK, ve ark. Clozapine potentiation of GABA mediated cortical inhibition in treatment resistant schizophrenia. *Schizophrenia Research*. 2015;165(2-3):157-62.
79. Marx CE, Shampine LJ, Duncan GE, VanDoren MJ, Grobin AC, Massing MW, ve ark. Clozapine markedly elevates pregnenolone in rat hippocampus, cerebral cortex, and serum: candidate mechanism for superior efficacy? *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. 2006;84(4):598-608.
80. Marx CE, VanDoren MJ, Duncan GE, Lieberman JA, Leslie Morrow A. Olanzapine and clozapine increase the GABAergic neuroactive steroid allopregnanolone in rodents. *Neuropsychopharmacology*. 2003;28(1):1-13.
81. Aringhieri S, Kolachalam S, Gerace C, Carli M, Verdesca V, Brunacci MG, ve ark. Clozapine as the most efficacious antipsychotic for activating ERK 1/2 kinases: Role of 5-HT_{2A} receptor agonism. *European Neuropsychopharmacology*. 2017;27(4):383-98.
82. Chikama K, Yamada H, Tsukamoto T, Kajitani K, Nakabeppu Y, Uchimura N. Chronic atypical antipsychotics, but not haloperidol, increase neurogenesis in the hippocampus of adult mouse. *Brain research*. 2017;1676:77-82.
83. Gumuslu E, Mutlu O, Ulak G, Uyar E, Tatar O, Celikyurt I, ve ark. P. 1. a. 005 Effects of atypical antipsychotics on emotional memory and locomotion: altered gene expression levels of BDNF and CREB in the hippocampus of mice. *European Neuropsychopharmacology*. 2015(25):S161-S2.
84. Jiang L, Wu X, Wang S, Chen S-H, Zhou H, Wilson B, ve ark. Clozapine metabolites protect dopaminergic neurons through inhibition of microglial NADPH oxidase. *Journal of Neuroinflammation*. 2016;13:1-14.
85. Woodward ND, Purdon SE, Meltzer HY, Zald DH. A meta-analysis of neuropsychological change to clozapine, olanzapine, quetiapine, and risperidone in schizophrenia. *International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2005;8(3):457-72.
86. Grayson B, Idris N, Neill J. Atypical antipsychotics attenuate a sub-chronic PCP-induced cognitive deficit in the novel object recognition task in the rat. *Behavioural brain research*. 2007;184(1):31-8.
87. Schröder N, de Lima M, Quevedo J, Dal Pizzol F, Roesler R. Impairing effects of chronic haloperidol and clozapine treatment on recognition memory: possible relation to oxidative stress. *Schizophrenia research*. 2005;73(2-3):377-8.
88. Sezgin N, Baştuğ G, Karaağaç SY, Yılmaz B. Wechsler Yetişkinler için Zeka Ölçeği gözden geçirilmiş formu (WAIS-R) Türkiye standardizasyonu: Ön çalışma. *Ankara Üniversitesi Dil ve Tarih-Coğrafya Fakültesi Dergisi*. 2017;54(1).

89. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophrenia bulletin*. 1987;13(2):261-76.
90. Kostakoğlu A, Batur S, Tiryaki A, Göğüş A. Reliability and Validity of the Turkish version of the Positive and Negative Syndrome Scale Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeğinin PANSS Türkçe Uyarlamasının Geçerlik ve Güvenilirliği. 1999.
91. Rosa AR, Sánchez-Moreno J, Martínez-Aran A, Salamero M, Torrent C, Reinares M, ve ark. Validity and reliability of the Functioning Assessment Short Test (FAST) in bipolar disorder. 2007;3(1):5.
92. Aydemir Ö, Uykur B. Kısa İşlevsellik Değerlendirme Ölçeği'nin Türkçe Sürümünün Bipolar Bozuklukta Güvenilirliği ve Geçerliliği. *Türk Psikiyatri Dergisi*. 2012;23:193-200.
93. Rosvold HE, Mirsky AF, Sarason I, Bransome Jr ED, Beck LH. A continuous performance test of brain damage. *Journal of consulting psychology*. 1956;20(5):343.
94. Delongis D. Continuous performance test. Santa Anita, CA, Wang Laboratories. 1991.
95. Heaton RK, Staff P. Wisconsin card sorting test: computer version 2. Odessa: Psychological Assessment Resources. 1993;4:1-4.
96. Karakaş S, Irak M, Ersezgin Ö. Wisconsin Kart Eşleme Testi (WCST) ve Stroop Testi TBAG formu puanlarının test içi ve testler-arası ilişkileri. X Ulusal Psikoloji Kongresi özet kitabı. 1998;44.
97. Mueller ST, Piper BJ. The psychology experiment building language (PEBL) and PEBL test battery. *Journal of neuroscience methods*. 2014;222:250-9.
98. Stanislaw H, Todorov N. Calculation of signal detection theory measures. *Behavior research methods, instruments, & computers*. 1999;31(1):137-49.
99. Bender S, Dittmann-Balcar A, Schall U, Wolstein J, Klimke A, Riedel M, ve ark. Influence of atypical neuroleptics on executive functioning in patients with schizophrenia: a randomized, double-blind comparison of olanzapine vs. clozapine. *International journal of neuropsychopharmacology*. 2006;9(2):135-45.
100. Harvey PD, Sacchetti E, Galluzzo A, Romeo F, Gorini B, Bilder RM, ve ark. A randomized double-blind comparison of ziprasidone vs. clozapine for cognition in patients with schizophrenia selected for resistance or intolerance to previous treatment. *Schizophrenia research*. 2008;105(1-3):138-43.
101. Meltzer HY, Bobo WV, Roy A, Jayathilake K, Chen Y, Ertugrul A, ve ark. A randomized, double-blind comparison of clozapine and high-dose olanzapine in treatment-resistant patients with schizophrenia. *Journal of Clinical Psychiatry*. 2008;69(2):274-85.
102. Pırıldar Ş, Gönül AS, Taneli F, Akdeniz F. Low serum levels of brain-derived neurotrophic factor in patients with schizophrenia do not elevate after antipsychotic treatment. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2004;28(4):709-13.
103. Gonzalez-Pinto A, Mosquera F, Palomino A, Alberich S, Gutierrez A, Haidar K, ve ark. Increase in brain-derived neurotrophic factor in first episode psychotic patients after

treatment with atypical antipsychotics. *International Clinical Psychopharmacology*. 2010;25(4):241-5.

104. Chen C-C, Huang T-L. Effects of antipsychotics on the serum BDNF levels in schizophrenia. *Psychiatry research*. 2011;189(3):327-30.
105. Ajami A, Hosseini S, Taghipour M, Khalilian A. Changes in Serum Levels of Brain Derived Neurotrophic Factor and Nerve Growth Factor-Beta in Schizophrenic Patients Before and After Treatment. *Scandinavian journal of immunology*. 2014;80(1):36-42.
106. Fernandes B, Steiner J, Berk M, Molendijk M, Gonzalez-Pinto A, Turck C, ve ark. Peripheral brain-derived neurotrophic factor in schizophrenia and the role of antipsychotics: meta-analysis and implications. *Molecular psychiatry*. 2015;20(9):1108-19.
107. Kudlek Mikulic S, Mihaljevic-Peles A, Sagud M, Bajcs Janovic M, Ganoci L, Grubisin J, ve ark. Brain-derived neurotrophic factor serum and plasma levels in the treatment of acute schizophrenia with olanzapine or risperidone: 6-week prospective study. *Nordic Journal of Psychiatry*. 2017;71(7):513-20.
108. Li J, Ye F, Xiao W, Tang X, Sha W, Zhang X, ve ark. Increased serum brain-derived neurotrophic factor levels following electroconvulsive therapy or antipsychotic treatment in patients with schizophrenia. *European Psychiatry*. 2016;36:23-8.
109. Pedrini M, Chendo I, Grande I, Lobato MI, Belmonte-de-Abreu PS, Lersch C, ve ark. Serum brain-derived neurotrophic factor and clozapine daily dose in patients with schizophrenia: a positive correlation. *Neuroscience Letters*. 2011;491(3):207-10.
110. Zhang Y, Fang X, Fan W, Tang W, Cai J, Song L, ve ark. Brain-derived neurotrophic factor as a biomarker for cognitive recovery in acute schizophrenia: 12-week results from a prospective longitudinal study. *Psychopharmacology*. 2018;235:1191-8.
111. Wu ZW, Shi H, Chen S, Xiu MH, Zhang XY. BDNF serum levels and cognitive improvement in drug-naïve first episode patients with schizophrenia: a prospective 12-week longitudinal study. *Psychoneuroendocrinology*. 2020;122:104879.
112. Xiu MH, Li Z, Chen DC, Chen S, Curbo ME, Wu HE, ve ark. Interrelationships between BDNF, superoxide dismutase, and cognitive impairment in drug-naïve first-episode patients with schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*. 2020;46(6):1498-510.
113. Xiao W, Ye F, Liu C, Tang X, Li J, Dong H, ve ark. Cognitive impairment in first-episode drug-naïve patients with schizophrenia: relationships with serum concentrations of brain-derived neurotrophic factor and glial cell line-derived neurotrophic factor. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2017;76:163-8.
114. Hori H, Yoshimura R, Katsuki A, Atake K, Igata R, Konishi Y, ve ark. Relationships between serum brain-derived neurotrophic factor, plasma catecholamine metabolites, cytokines, cognitive function and clinical symptoms in Japanese patients with chronic schizophrenia treated with atypical antipsychotic monotherapy. *The World Journal of Biological Psychiatry*. 2017;18(5):401-8.
115. Tang X, Zhou C, Gao J, Duan W, Yu M, Xiao W, ve ark. Serum BDNF and GDNF in Chinese male patients with deficit schizophrenia and their relationships with neurocognitive dysfunction. *BMC psychiatry*. 2019;19:1-9.

116. Wei C, Sun Y, Chen N, Chen S, Xiu M, Zhang X. Interaction of oxidative stress and BDNF on executive dysfunction in patients with chronic schizophrenia. *Psychoneuroendocrinology*. 2020;111:104473.
117. Lin I-M, Lin H-L, Huang T-L. Serum brain-derived neurotrophic factor, social cognition and social function in patients with schizophrenia. *臺灣精神醫學*. 2017;31(1):80-9+ iv.
118. Carlino D, Leone E, Di Cola F, Baj G, Marin R, Dinelli G, et al. Low serum truncated-BDNF isoform correlates with higher cognitive impairment in schizophrenia. *Journal of psychiatric research*. 2011;45(2):273-9.



10. EKLER

Ek-1: Onam Formu

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ ONAM FORMU (Şizofreni Hastaları İçin)

Araştırmanın adı: Tedaviye Dirençli Şizofreni Hastalarında Klozapin Tedavisinin Nörotrofik Faktörler Üzerine Etkisi ve Tedavi Yanıtının Bu Faktörler ile İlişkisi

Araştırmanın Kolay Anlaşılır Adı: Tedaviye dirençli şizofreni hastalarında kullanılan klozapin isimli ilacın hastanın işlevselliği ve tedaviye yanıtı ile ilişkisini etkileyen kandaki çeşitli belirteçlerin değerlendirilmesi

Sorumlu Araştırmacı: Prof. Dr. Makbule Çiğdem AYDEMİR

Araştırmanın Yürütüleceği Yer: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

LÜTFEN DİKKATLİCE OKUYUNUZ!

Bilimsel araştırma amaçlı klinik bir çalışmaya katılmak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışmada yer almayı kabul etmeden önce çalışmanın ne amaçla yapılmak istendiğini tam olarak anlamanız ve kararınızı, araştırma hakkında tam olarak bilgilendirildikten sonra özgürce vermeniz gerekmektedir. Bu bilgilendirme formu söz konusu araştırmayı ayrıntılı olarak tanıtmak amacıyla size özel olarak hazırlanmıştır. Lütfen bu formu dikkatlice okuyunuz. Araştırma ile ilgili olarak bu formda belirtildiği halde anlayamadığınız ya da belirtilemediğini fark ettiğiniz noktalar olursa hekiminize sorunuz ve sorularınıza açık yanıtlar isteyiniz. Bu araştırmaya katılıp katılmamakta serbestsiniz. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Araştırma hakkında tam olarak bilgilendirildikten sonra, kararınızı özgürce verebilmeniz ve düşünmeniz için formu imzalamadan önce hekiminiz size zaman tanıyacaktır. Kararınız ne olursa olsun, hekimleriniz sizin tam sağlık halinizin sağlanmasına ve korunmasına yönelik görevlerini bundan sonra da eksiksiz yapacaklardır. Araştırmaya katılmayı kabul ettiğiniz takdirde formu imzalayınız. Eğer istemezseniz bu çalışmaya katılmayabilirsiniz, kabul ettikten sonra da istediğiniz herhangi bir anda mazeret göstermeksizin çalışmadan çıkabilirsiniz. Araştırmacı da sizin araştırmaya uyum sağlayamamanız durumunda veya benzeri nedenlerle sizi araştırma dışı bırakılabilir. Bu amaçla bu çalışmaya sizin de gönüllü olarak katılmanızı teklif ediyoruz. Bu çalışmaya 40 tane tedaviye dirençli şizofreni hastası dahil olacaktır. Çalışmaya katılmayı kabul ederseniz hasta grubuna alınacaksınız. Bu çalışmada tedaviye dirençli şizofreni hastalığında kullanılan klozapin isimli ilacın dikkat, bellek gibi bilişsel etkilerinin değerlendirilmesi amacıyla çeşitli testler uygulanacaktır. Bu görüşme yaklaşık 60 dk sürecektir. Tedaviye başlamadan önce hem rutin değerlendirme için hem de yukarıda sözü edilen belirteçlerin bakılması için kan alınacaktır. Klozapin tedavisine uygun hastalar seçildikten sonra tedaviye başlanacak haftalık takipleri yapılacaktır. Uygun doza ulaşıldıktan sonra kan klozapin düzeyi ve tedavi öncesi bakılan belirteçlerin düzey tayini için tekrar kan alınacaktır. Araştırmanın olası faydaları tedaviye dirençli şizofreninin hem tedavi yanıtını değerlendirecek objektif kriterleri sunabilecek olması hem de tedavi güçlüğü çekilen bu alanda ilaç geliştirmek için yeni bir alan sağlayabilecek olmasıdır. Araştırmada ortaya çıkabilecek riskler ise kan alımında ortaya çıkabilecek hematoma (morluk), düşük bir ihtimalle kanama süresinin uzaması ve enfeksiyon riski olabilir. Eğer çalışma ile ilgili daha detaylı bilgi almak isterseniz veya çalışma süresince aklınıza takılan bir soru olursa araştırmacı Dr. Betül YILDIRIM'a (.....) danışabilirsiniz. Bu çalışmanın sorumlu araştırmacısı Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Makbule Çiğdem AYDEMİR'dir.

GÖNÜLLÜ ONAM FORMU

Ben, _____, bu sayfayı imzalamakla gönüllü olarak kendimin “Tedaviye Dirençli Şizofreni Hastalarında Klozapin Tedavisinin Nörotrofik Faktörler Üzerine Etkisi ve Tedavi Yanıtının Bu Faktörler ile İlişkisi” başlıklı çalışmaya katılmasını kabul etmiş olacağım konusunda bilgilendirildim. Yukarıdaki bilgileri okudum. Aynı zamanda bana sözlü açıklama da yapıldı. Bu koşullar altında, kendi rızam ile bu çalışmaya katılmayı kabul ediyorum. Çalışmaya katılmam konusunda bana bir etkide bulunulmadı veya buna zorlanmadım. Bana ait tıbbi kayıtların sağlık otoritelerince incelenebileceğini anladım.

☐ İleride yapılması planlanan tüm araştırmalarda kullanılmasına izin veriyorum.

☐ Sadece bahsi geçen çalışmada kullanılmasına izin veriyorum.

☐ Hiçbir koşulda kullanılmasına izin vermiyorum (Bu kutuyu seçmem durumunda, bu çalışmaya katılmayacağımı anlıyorum.).

Hastanın;

Adı-soyadı:

Tarih:

İmza:

Ek-2: Veri Toplama Formu

DEĞERLENDİREN DOKTOR:
TARİH:

ISIM-SOYISIM

CINSİYET

MENOPOZ YAŞI

VKİ

WAİSR:

CPT:

N-BACK:

HR

FA

zHR

zFA

PROTOKOL

MEDENİ HALİ

EK HASTALIK

SİGARA (Pkt/yıl)

FAST:

WISCONSON:

DOĞUM TARİHİ/ YAŞI

EĞİTİM/MESLEK

EK İLAÇ

Alkol

PANNS:

Ek-3: Pozitif-ve-Negatif-Sendrom-Ölçeği-PANSS

POZİTİF BELİRTİLER ÖLÇEĞİ (P):

P1. SANRILAR:

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

1 YOK: Tanımla ilgili bir özellik yoktur.

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

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

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

5 ORTA/AĞIR: Kuvvetle bağlanılmış, çok sayıda sanrı vardır ve arasına düşünmeyi, sosyal ilişkileri veya davranış etkilemektedir.

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

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

P2. DÜŞÜNCE DAĞINIKLIĞI:

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

1 YOK: Tanımla ilgili özellik yoktur.

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

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

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

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

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

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

P3. VARSANILAR:

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

1 YOK: Tanımla ilgili özellik yoktur.

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

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

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

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

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

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

P4. TAŞKINLIK:

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

1 YOK: Tanımla ilgili özellik yoktur.

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

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

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

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

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

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

P5. BÜYÜKLÜK DUYGULARI:

Olağanüstü yeteneklere, servete, bilgiye, üne, güce ve ahlaki değerlere sahip olma gibi abartılmış şekilde kendini algılama ve gerçek dışı üstünlük duygusudur. Değerlendirmede temel alınacak veriler, görüşme sırasında ifade edilen düşünceler ve tedavi ekibi veya ailenin bildirdiği üzere bu düşüncelerin davranışlar üzerindeki etkisidir.

1 YOK: Tanımla ilgili özellik yoktur.

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

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

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

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

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

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

P6. ŞÜPHECİLİK/KÖTÜLÜK GÖRME:

Savunuculuk, güvensiz tutum, kuşku nedenleriyle tetikte olma veya birilerinin kendisine zarar vermeye çalıştığına dair bariz sanrılardan anlaşıldığı üzere gerçek dışı veya abartılmış kötülük görme düşünceleri vardır. Değerlendirmede temel alınacak veriler, görüşmede ifade edilen düşünce içeriği ve tedavi ekibi veya ailenin bildirdiği üzere bu düşüncelerin davranışlar üzerindeki etkisidir.

1 YOK: Tanımla ilgili özellik yoktur.

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

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

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

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

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

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

P7. DÜŞMANCA TUTUM:

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

1 YOK: Tanımla ilgili özellik yoktur.

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

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

4 ORTA: Sık sinirlenme ve doğrudan öfke veya küskünlük ifadeleri gösteren, açık bir düşmanca tutum içindedir.

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

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

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

NEGATİF BELİRTİLER ÖLÇEĞİ (N):

N1. DUYGULANIMDA KÜNTLEŞME:

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

1 YOK: Tanımla ilgili özellik yoktur.

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

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

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

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

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

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

N2. DUYGUSAL İÇEÇEKİLME:

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

1 YOK: Tanımla ilgili özellik yoktur.

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

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

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

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

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

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

N3. İLİŞKİ KURMADA GÜÇLÜK:

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

1 YOK: Tanımla ilgili özellik yoktur.

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

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

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

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

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

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

N4. PASİF/KAYITSIZ BİÇİMDE KENDİNİ TOPLUMDAN ÇEKME:

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

1 YOK: Tanımla ilgili özellik yoktur.

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

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

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

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

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

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

N5. SOYUT DÜŞÜNME GÜÇLÜĞÜ:

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

1 YOK: Tanımla ilgili özellik yoktur.

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

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

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

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

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

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

N6. KONUŞMANIN KENDİLİĞİNDEN VE AKICI OLMASININ KAYBI:

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

1 YOK: Tanımla ilgili özellik yoktur.

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

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

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

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

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

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

N7. STEREOTİPİK DÜŞÜNME:

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

1 YOK: Tanımla ilgili özellik yoktur.

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

- 3 HAFİF:** Tavırlar veya inançlarda bir miktar değişmezlik gözlenir. Hasta diğer durumları gözönüne almayı reddedebilir veya bir düşünceden diğerine geçmede zorlanabilir.
- 4 ORTA:** Konuşma, yeni bir konuya geçişi güçleştirecek biçimde tekrarlayan bir konu etrafında dönmektedir.
- 5 ORTA/AĞIR:** Görüşmecinin çabalarına rağmen, düşünme o kadar değişmez ve tekrarlayıcıdır ki konuşma iki veya üç konuyla sınırlı kalmaktadır.
- 6 AĞIR:** Taleplerin, ifadelerin, düşüncelerin veya soruların kontrol edilemeyen tekrarları konuşmayı ciddi ölçüde bozmaktadır.
- 7 ÇOK AĞIR:** Düşünme, davranış ve konuşmaya, sabit, tekrarlayan düşünceler veya sınırlı cümleler hakimdir. Bu durum konuşmada uygunsuzluğa, değişmezliğe ve sınırlılığa neden olur.

GENEL PSİKOPATOLOJİ ÖLÇEĞİ (G):

G1. BEDENSEL KAYGI:

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

- 1 YOK:** Tanımla ilgili özellik yoktur.
- 2 ÇOK HAFİF:** Bozukluğun varlığı şüphelidir; normal sınırları zorlayabilir.
- 3 HAFİF:** Hasta olmadığının ilişkin teminat verilmesi isteğiyle sorduğu sorulardan anlaşıldığı üzere, sağlık veya bedenle ilgili konularda belirgin kaygısı vardır.
- 4 ORTA:** Sağlığın kötüleşmesi veya beden işlevlerinde bozulmayla ilgili yakınmalar vardır, ancak bunlar sanrı düzeyinde değildir ve teminat ile aşırı kaygı yatıştırılabilir.
- 5 ORTA/AĞIR:** Hastanın fiziksel bir hastalık veya beden işlevlerinde bozulmayla ilgili olarak sık ve çok sayıda yakınması vardır **veya** hasta bu konularda zihnini sürekli meşgul etmeyen bir veya iki açık sanrı sergilemektedir.
- 6 AĞIR:** Hastanın zihni bedensel bir hastalık veya organlarda işlev bozukluğuyla ilgili belirgin bir veya birkaç sanrıyla meşguldür, ancak duygulanımı tamamen bu konulara gömülmemiştir ve biraz çabayla görüşmeci hastanın düşüncelerini farklı yöne yönlendirebilir.
- 7 ÇOK AĞIR:** Hastanın duygulanımına ve düşüncelerine tamamen hakim olan çok sayıda ve sık somatik sanrılar **veya** birkaç tane ölümcül bir bedensel hastalığın varlığıyla ilgili sanrı vardır.

G2. ANKSİYETE:

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

- 1 YOK:** Tanımla ilgili özellik yoktur.
- 2 ÇOK HAFİF:** Bozukluğun varlığı şüphelidir; normal sınırları zorlayabilir.
- 3 HAFİF:** Bir miktar endişe, aşırı kaygı veya öznel huzursuzluk ifade edebilir, ancak bu duruma bağlı beden ve davranış değişiklikleri bildirilmez veya görülmez.
- 4 ORTA:** Hasta, ellerde ince tremor ve aşırı terleme gibi hafif bedensel belirtilerin eşlik ettiği belirgin sinirlilik belirtileri bildirmektedir.
- 5 ORTA/AĞIR:** Hasta, belirgin gerginlik, konsantrasyon bozukluğu, çarpıntı veya uyku bozukluğu gibi önemli fiziksel ve davranışsal belirtilere yol açan ciddi anksiyete belirtileri bildirmektedir.
- 6 AĞIR:** Fobiler, belirgin huzursuzluk veya çok sayıda bedensel belirtilerle ilişkili olan, hemen hemen süregelen ve öznel bir korku hissi vardır.
- 7 ÇOK AĞIR:** Bazen panik düzeyine ulaşan ve hemen hemen sürekli olan **veya** gerçek panik atakları şeklinde görülen anksiyete durumu hastanın hayatını ciddi şekilde etkilemektedir.

G3. SUÇLULUK DUYGULARI:

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

- 1 YOK:** Tanımla ilgili özellik yoktur.
- 2 ÇOK HAFİF:** Bozukluğun varlığı şüphelidir; normal sınırları zorlayabilir.
- 3 HAFİF:** Sorgulama ile önemsiz bir olayla ilgili müphem bir suçluluk veya kendini suçlama hissi ortaya çıkmaktadır, ancak hasta açık olarak fazla endişeli değildir.
- 4 ORTA:** Hasta, hayatındaki gerçek bir olaydan dolayı kendisini sorumlu tuttuğunu ifade etmektedir, ancak zihni sürekli bununla meşgul değildir ve tavır ve davranışları bundan etkilenmemektedir.
- 5 ORTA/AĞIR:** Hasta, kendini küçük görme veya cezalandırılmayı hakketme düşüncelerinin eşlik ettiği güçlü bir suçluluk duygusu ifade etmektedir. Suçluluk duyguları sanrı niteliğinde olabilir, nedeni olmaksızın ortaya çıkabilir, zihin meşguliyeti ve/veya çökkün duygudurumun kaynağı olabilir ve görüşmeci tarafından yatıştırılamaz.
- 6 AĞIR:** Güçlü suçluluk düşünceleri sanrı özelliğine bürünür ve ümitsizlik veya değersizlik hislerine yol açar. Hasta yaptığı hatalar için sert bir şekilde cezalandırılması gerektiğine inanmaktadır ve hatta o anda içinde bulunduğu şartları bir ceza olarak görebilir.

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

G4. GERGINLİK:

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

1 YOK: Tanımla ilgili özellik yoktur.

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

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

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

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

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

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

G5. MANYERİZM VE VÜCUT DURUŞU:

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

1 YOK: Tanımla ilgili özellik yoktur.

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

3 HAFİF: Hareketlerde hafif derecede bir gariplik veya vücut duruşunda hafif bir rijidite vardır.

4 ORTA: Hareketler belirgin olarak gariptir veya düzensizdir veya kısa süreli doğal olmayan bir vücut duruşu vardır.

5 ORTA/AĞIR: Arasıra acayip törensel hareketler veya çarpık bir vücut duruşu gözlenmektedir veya uzunca bir süre korunan anormal bir vücut duruşu vardır.

6 AĞIR: Acayip törensel hareketlerin, manyerizmin veya stereotipik hareketlerin sıkça tekrarı veya uzunca bir süre korunan çarpık bir vücut duruşu vardır.

7 ÇOK AĞIR: Sürekli olan törensel, manyeristik veya stereotipik hareketler veya doğal olmayan sabit bir postürün uzun süre korunması nedeniyle işlevsellik ciddi ölçüde bozulmaktadır.

G6. DEPRESYON:

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

1 YOK: Tanımla ilgili özellik yoktur.

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

3 HAFİF: Sadece sorulduğunda bir miktar çaresizlik ve üzüntü dile getirir, ancak genel tavrında veya davranışlarında depresyonla ilgili özellikler yoktur.

4 ORTA: Açığa vurulabilen belirgin üzüntü veya çaresizlik duyguları vardır, ancak çökkün duygudurumun davranış ve sosyal işlevler üzerine etkisi yoktur. Hasta genelde neşelendirilebilir.

5 ORTA/AĞIR: Belirgin üzüntü, kötümserlik, sosyal ilgi kaybı, psikomotor yavaşlama ve bir miktar uyku ve iştah sorunlarıyla giden bariz çökkün duygudurum vardır. Hasta kolaylıkla neşelendirilemez.

6. AĞIR: Sürekli ağır elem, arasıra ağlama, çaresizlik ve değersizlik duyguları ile giden belirgin çökkün duygudurum vardır. Ek olarak, önemli düzeyde iştah ve/veya uyku bozukluğu, kendine bakmamayla ilgili belirtilerin de görülebileceği motor ve sosyal davranışlarda bozukluk vardır.

7. ÇOK AĞIR: Çökkün duygudurum bir çok önemli işlevi ciddi ölçüde etkilemektedir. Sık ağlama, belirgin bedensel belirtiler, dikkat bozukluğu, psikomotor yavaşlama, sosyal ilgisizlik, kendine bakmama, muhtemel depresif veya nihilistik sanrılar ve/veya muhtemel intihar düşünceleri veya girişimi gibi belirtiler vardır.

G7. MOTOR YAVAŞLAMA:

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

1 YOK: Tanımla ilgili özellik yoktur.

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

- 3 HAFİF:** Hareketlerin ve konuşmanın hızında hafif ancak gözlemlenebilir bir azalma vardır. Hastanın konuşması ve iletişimde kullandığı el kol hareketlerinde bir miktar azalma olabilir.
- 4 ORTA:** Hastanın hareketleri açıkça yavaşlamıştır ve sorulara uzun sürede yanıt verilmesi, konuşmada uzamış duraklamalar olması veya konuşmanın hızının yavaşlaması ile konuşmanın verimliliği azalmıştır.
- 5 ORTA/AĞIR:** Motor aktivitedeki belirgin azalma iletişimi verimsiz kılmaktadır **veya** toplumsal ve mesleki işlevselliği sınırlamaktadır. Hasta genellikle ya yatar ya oturur durumda bulunmaktadır.
- 6 AĞIR:** Hareketlerdeki aşırı yavaşlama aktivite ve konuşmanın en aza indirgenmesine neden olmaktadır. Genel olarak hasta gününü yatarak veya uzanarak geçirmektedir.
- 7 ÇOK AĞIR:** Hasta tamamen hareketsizdir ve dış uyaranlara yanıt vermemektedir.

G8. İŞBİRLİĞİ KURAMAMA:

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

- 1 YOK:** Tanımla ilgili özellik yoktur.
- 2 ÇOK HAFİF:** Bozukluğun varlığı şüphelidir; normal sınırları zorlayabilir.
- 3 HAFİF:** Gücenen, tahammülsüz veya iğneleyici bir tutumla cevap verir. Görüşmedeki hassas sorgulamaya alınganlık göstermeden itiraz edebilir.
- 4 ORTA:** Kendi yatağını yapma, önceden planlanan programlara katılma gibi normal sosyal gerekliliklere arasıra ani olarak karşı koyar. Düşmanca, savunucu veya karşı gelme eğilimi olan bir tutum gösterebilir, ancak bu tutumu genellikle ele alınabilir.
- 5 ORTA/AĞIR:** Hasta sıklıkla çevresinin taleplerine uyum göstermez ve başkaları tarafından “toplum dışı” veya “ciddi bir davranış sorunu olan kimse” şeklinde tanımlanır. Görüşmeciye karşı belirgin savunuculuk ve alınganlık göstermesi ve muhtemelen birçok soruyu yanıtlamak istememesi işbirliği kurulamadığının göstergeleridir.
- 6 AĞIR:** Hasta işbirliği kurmayan, karşı gelme eğilimli ve kavgacı bir tutum içindedir. Sosyal gerekliliklerin çoğuna uymayı reddeder. Görüşmeye başlamayı veya görüşmeyi sonuna kadar sürdürmeyi reddedebilir.
- 7 ÇOK AĞIR:** Tüm önemli işlev alanlarını ciddi ölçüde etkileyecek düzeyde aktif bir karşı koyma tutumu vardır. Hasta herhangi bir sosyal aktiviteye katılmayı, kişisel temizliğiyle ilgilenmeyi, ailesi veya sağlık personeliyle konuşmayı ve görüşmeye kısa süre için bile olsa katılmayı reddeder.

G9. OLAĞANDIŞI DÜŞÜNCE İÇERİĞİ:

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

- 1 YOK:** Tanımla ilgili özellik yoktur.
- 2 ÇOK HAFİF:** Bozukluğun varlığı şüphelidir; normal sınırları zorlayabilir.
- 3 HAFİF:** Düşünce içeriği bir miktar garip veya alışılmamıştır **veya** herkesin aklından geçebilecek düşünceler garip bir bağlam içinde düşünülmektedir.
- 4 ORTA:** Düşünceler sıklıkla çarpıtılabilir ve zaman zaman oldukça acayıptır.
- 5 ORTA /AĞIR:** Hasta birçok garip ve hayali (ör: bir kralın daha sonra evlat edinilen oğlu olduğu, ölüm listesinde olup daha sonra kurtulduğu) **veya** tamamen anlamsız bazı (ör: yüzlerce çocuğa sahip olduğu, dış dolgusu aracılığıyla uzaydan radyo mesajları aldığı) düşünceler aktarır.
- 6 AĞIR:** Hasta birçok mantıksız veya anlamsız düşünceler **veya** belirgin acayip niteliği olan bazı düşünceler (ör: üç tane kafası olduğu, başka bir gezegenden gelen bir ziyaretçi olduğu) aktarır.
- 7 ÇOK AĞIR:** Düşünce içeriği tamamen saçma ve acayip düşüncelerden oluşmaktadır.

G 10. YÖNELİM BOZUKLUĞU:

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

- 1 YOK:** Tanımla ilgili özellik yoktur.
- 2 ÇOK HAFİF:** Bozukluğun varlığı şüphelidir; normal sınırları zorlayabilir.
- 3 HAFİF:** Genel olarak yönelim korunmuştur, ancak bazı ayrıntılarla ilgili zorluk yaşanmaktadır. Örneğin, hasta bulunduğu yeri bilse de sokak adresini bilmemektedir; hastane personelinin isimlerini bilse de görevlerini bilmemektedir; hangi ayda olduğunu bilse de günü bir sonraki güne karıştırmaktadır; veya tarihi iki günden fazla olmak üzere karıştırmaktadır. İlgi alanında, sağlık personeli gibi yakın çevreyi tanıyabilme, ancak devlet ve siyaset adamları gibi daha uzak olan çevreyi tanıyamama şeklinde bir daralma söz konusu olabilir.
- 4 ORTA:** Kişileri, yeri ve zamanı tanımada kısmi başarı vardır. Örneğin hasta hastanede bulunduğunu bilmekte ancak hastanenin adını bilmemektedir; bulunduğu şehri bilmekte ancak mahalle adını bilmemektedir; kendi terapistinin adını bilmekte ancak diğer birçok sağlık personelinin adını bilmemektedir; yıl ve mevsimi bilmekte ancak aydan emin olamamaktadır.

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

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

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

G 11. DİKKAT AZALMASI:

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

1 YOK: Tanımla ilgili özellik yoktur.

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

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

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

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

6 AĞIR: İç ve dış uyaranların dikkati dağıtması nedeniyle hastanın dikkati çok kısa süre için veya çok büyük çabayla toparlanabilmektedir.

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

G 12. YARGILAMA VE İÇGÖRÜ EKSİKLİĞİ:

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

1 YOK: Tanımla ilgili özellik yoktur.

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

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

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

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

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

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

G 13. İRADE BOZUKLUĞU:

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

1 YOK: Tanımla ilgili özellik yoktur.

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

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

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

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

6 AĞIR: Irade güçlüğü giyim kuşam gibi basit, otomatik işlevlerin bile yapılmasına engel olmaktadır ve konuşmayı belirgin olarak etkilemektedir.

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

G 14. DÜRTÜ KONTROLSÜZLÜĞÜ:

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

1 YOK: Tanımla ilgili özellik yoktur.

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

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

4 ORTA: Çok hafif kışkırtmayla bile hasta öfkelenmekte ve küfredabilmektedir. Arasına tehditkar, tahripkar olabilir veya dövüşle karşıkışıya kaldığı veya hafif ağız dalaşı yaptığı görülebilir.

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

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

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

G 15. ZİHİNSEL AŞIRI UĞRAŞI:

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

1 YOK: Tanımla ilgili özellik yoktur.

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

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

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

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

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

7 ÇOK AĞIR: Davranışını her yönde etkileyecek biçimde otistik yaşantılarla içiçedir. Hastanın sürekli sözel olarak veya davranışlarıyla varsanılara yanıt vermesi söz konusu olabilir. Hasta diğer insanların veya çevresinin pek farkında değildir.

G 16. AKTİF BİÇİMDE SOSYAL KAÇINMA:

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

1 YOK: Tanımla ilgili özellik yoktur.

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

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

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

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

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

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

Ek-4: Kısa İşlevsel Faaliyetler Anketi

KISA İŞLEVSELLİK DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ

Aşağıdaki alanlar dikkate alındığında, hasta ne düzeyde zorluk yaşamaktadır? Hasta işlevsellik açısından zorluk çekebileceği alanlarla ilgili sorular sorun ve aşağıdaki yanıt ölçeğine göre puan verin: (0): hiç zorlanma yok (1): çok az zorlanma, (2): orta derecede zorlanma, (3): aşırı derecede zorlanma

ÖZERKLİK	
1. Evde sorumluluk üstlenme	(0) (1) (2) (3)
2. Kendi başına yaşayabilme	(0) (1) (2) (3)
3. Alışveriş yapabilme	(0) (1) (2) (3)
4. Kendine bakabilme (bedensel bakım, kişisel temizlik)	(0) (1) (2) (3)
MESLEKİ İŞLEVSELLİK	
5. Maaşlı bir işte çalışabilme	(0) (1) (2) (3)
6. Verilen görevleri gerektiği kadar çabuk yerine getirme	(0) (1) (2) (3)
7. Eğitim aldığı meslek alanında çalışabilme	(0) (1) (2) (3)
8. Mesleki kazanımlar elde etme	(0) (1) (2) (3)
9. Kendisinden beklenen iş yükünü kaldırabilme	(0) (1) (2) (3)
BİLİŞSEL İŞLEVSELLİK	
10. Bir kitaba veya filme kendini verebilme	(0) (1) (2) (3)
11. Akıldan hesap yapabilme	(0) (1) (2) (3)
12. Bir problemi hakkıyla çözebilme	(0) (1) (2) (3)
13. Yeni öğrenilen isimleri hatırlayabilme	(0) (1) (2) (3)
14. Yeni bilgiler öğrenebilme	(0) (1) (2) (3)
MALİ KONULAR	
15. Kendi parasını idare edebilme	(0) (1) (2) (3)
16. Parasını dengeli bir şekilde harcayabilme	(0) (1) (2) (3)
KİŞİLERARASI İLİŞKİLER	
17. Dostluk ve arkadaşlıkları sürdürebilme	(0) (1) (2) (3)
18. Sosyal faaliyetlere katılabilme	(0) (1) (2) (3)
19. Yakınlarıyla iyi ilişkiler kurabilme	(0) (1) (2) (3)
20. Ailesiyle birlikte yaşama	(0) (1) (2) (3)
21. Tatmin edici cinsel ilişkilerinin olması	(0) (1) (2) (3)
22. İlgi duyduğu zevklerini sürdürebilme	(0) (1) (2) (3)
BOŞ ZAMAN ETKİNLİKLERİ	
23. Egzersiz veya spor yapma	(0) (1) (2) (3)
24. Hobilere veya kişisel ilgilere sahip olma	(0) (1) (2) (3)