



**T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
PSİKİYATRİ ANABİLİM DALI**

**TEDAVİYE DİRENÇLİ ŞİZOFRENİLİ HASTALARDA
KLOZAPİN VE KLOZAPİN+EKT TEDAVİLERİNİN
ETKİNLİĞİ VE HPA, NİTRERJİK SİSTEMLER ÜZERİNE
ETKİLERİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Görkem MEŞE

KAYSERİ – 2011



**T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
PSİKİYATRİ ANABİLİM DALI**

**TEDAVİYE DİRENÇLİ ŞİZOFRENİLİ HASTALARDA
KLOZAPİN VE KLOZAPİN+EKT TEDAVİLERİNİN
ETKİNLİĞİ VE HPA, NİTRERJİK SİSTEMLER ÜZERİNE
ETKİLERİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Görkem MEŞE

**Danışman
Prof. Dr. Mustafa BAŞTÜRK**

KAYSERİ – 2011

TEŞEKKÜR

Emeklerini esirgemeyen değerli hocam Prof. Dr. Mustafa BAŞTÜRK'e ve diğer hocalarıma teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
KISALTMALAR	iii
TABLO LİSTESİ	vi
EK LİSTESİ	vii
ÖZET	viii
ABSTRACT	xi
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	3
DENEKLER VE YÖNTEM	23
BULGULAR	29
TARTIŞMA	39
SONUÇLAR	51
KAYNAKLAR	53
EKLER	72
TEZ ONAY SAYFASI	86

KISALTMALAR

5-HIAA	: 5 Hidroksi indol asetik asit
5-HT	: 5 Hidroksitriptamin (Serotonin)
ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ACTH	: Adrenocorticotropin (Adrenokortikotropik hormon)
ANOVA	: Analysis of variance
AVP	: Arginin vazopressin
BDNF	: Brain-derived neurotrophic factor
BH4	: Tetrahydrobiopterin
BKİ	: Beden kitle indeksi
BOS	: Beyin omurilik sıvısı
BPRS	: Brief Psychiatric Rating Scale (Kısa Psikiyatrik Değerlendirme Ölçeği)
CGİ	: Clinical Global İmpression (Klinik Global İzlenim Ölçeği)
CRF	: Corticotropin Releasing Factor
CŞDÖ	: Calgary Şizofrenide Depresyon Ölçeği
DHEAS	: Dehydroepiandrosterone Sulphate (Dehydroepiandrosteron sülfat)
DHEA	: Dehydroepiandrosterone (Dehydroepiandrosteron)
DSM-IV-TR	: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-IV-Text Revision
DST	: Dexamethasone suppression test (Deksametazon supresyon testi)
EAA	: Eğrinin altındaki alan
EEG	: Elektroensefalografi
EKG	: Elektrokardiyografi
EKT	: Elektrokonvulsif Terapi
EPS	: Ekstrapiramidal semptom

ESRS	: Ekstrapiramidal Semptom Rating Scale (Ekstrapiramidal Belirtileri Değerlendirme Ölçeği)
FDA	: Amerikan gıda ve ilaç İdaresi (Food and Drug Administration)
fMRI	:Functional Magnetic Resonance Imaging (Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme)
GABA	: Gama Amino Butirik Asit
cGMP	: Cyclic Guanosine Monophosphate
HPA	: Hipotalamo-pituiter-adrenal
LTP	: long-term potentiation (Uzun dönemli güçlendirme)
MANOVA	: Multivariate Analysis of Variance (Çok Değişkenli Varyans Analizi)
MHPG	: Methoxy hydroxy phenyl glycol (Metoksi hidroksi fenol glikol)
MRS	: Magnetic Resonance Spectroscopy (Manyetik Rezonans Spektroskopi)
MRI	: Magnetic Resonance Imaging (Manyetik Rezonans Görüntüleme)
NAA	: N-asetilaspartat
NMDA	: N-metil-D-aspartat
NO	: Nitrik oksit
NOS	: Nitrik oksit sentaz
PET	: Positron Emission Tomography
SANS	:Scale for the Assessment of Negative Semptoms (Negatif Semptomları Değerlendirme Ölçeği)
SAPS	: Scale for the Assessment of Positive Semptoms (Pozitif Semptomları Değerlendirme Ölçeği)
SPECT	: Single Photon Emission Computed Tomography
PRL	: Prolaktin
Rh	: Rhesus faktörü
RIA	: Radioimmunoassay

TRH : Tyroid Releasing Hormon
TSH : Tyroid Stimulation Hormon
WHO : World Health Organization (Dünya Sağlık Örgütü)

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1: Hastaların ve kontrollerin sosyodemografik verilerinin karşılaştırması.....	30
Tablo 2: Klozapin grubunda tedavi öncesi ve tedavi sonrası psikometrik ölçeklerin karşılaştırılması.....	30
Tablo 3: Klozapin+EKT grubunda tedavi öncesi ve tedavi sonrası psikometrik ölçeklerin karşılaştırılması.....	31
Tablo 4: Klozapin grubuyla klozapin+EKT grubunun tedavi öncesi psikometrik ölçeklerinin karşılaştırılması.	32
Tablo 5: Klozapin grubuyla Klozapin+EKT grubunun tedavi sonrası psikometrik ölçeklerinin karşılaştırılması.	33
Tablo 6: Klozapin grubunda tedavi öncesi ve tedavi sonrasındaki ACTH stimülasyon testine kortizol ve DHEAS cevaplarının karşılaştırılması.....	33
Tablo 7: Klozapin+EKT grubunda tedavi öncesi ve tedavi sonrasındaki ACTH stimülasyon testine kortizol ve DHEAS cevaplarının karşılaştırılması.....	34
Tablo 8: Klozapin grubuyla klozapin+EKT grubunun tedavi öncesinde ACTH stimülasyon testine kortizol ve DHEAS cevaplarının karşılaştırılması.....	35
Tablo 9: Klozapin grubuyla klozapin+EKT grubunun tedavi sonrasındaki ACTH stimülasyon testine kortizol ve DHEAS cevaplarının karşılaştırılması.....	35
Tablo 10: Klozapin grubu ve klozapin+EKT grubunun tedavi öncesinde ve tedavi sonrasındaki nitrik oksit değerlerinin kontrol grubuyla karşılaştırılması.....	36

EK LİSTESİ

EK 1: DSM-IV-TR Şizofreni için tanı ölçütleri.....	75
EK 2: Kısa Psikiyatrik Değerlendirme Ölçeği	77
EK 3: Pozitif Belirtileri Değerlendirme Ölçeği	78
EK 4: Negatif Belirtileri Değerlendirme Ölçeği	80
EK 5: Calgary Şizofrenide Depresyon Ölçeği	82
EK 6: Klinik Global İzlenim Ölçeği	85
EK 7: Ekstrapiramidal Belirtileri Değerlendirme Ölçeği.	86
EK 8: Kane'nin tedaviye dirençli şizofreni kriterleri.....	88

TEDAVİYE DİRENÇLİ ŞİZOFRENİLİ HASTALARDA KLOZAPİN VE KLOZAPİN+EKT TEDAVİLERİNİN ETKİNLİĞİ VE HPA, NİTRERJİK SİSTEMLER ÜZERİNE ETKİLERİ

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada tedaviye dirençli şizofrenili hastalarda, klozapin ve klozapinle birlikte EKT tedavisinin etkinliğinin, yan etki profillerinin ve tedavinin nitrik oksit (NO) sistemi ve hipotalamus-hipofiz-adrenal (HPA) ekseninde meydana getirdiği değişikliklerin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Materyal ve metod: Bu çalışmaya, psikiyatri kliniğinde yatarak tedavi gören Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı, Dördüncü Baskı, Yeniden Gözden Geçirilmiş Tam Metin (DSM-IV-TR-Diagnostic and Statistical Manuel of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision) teşhis kriterlerine göre şizofreni tanısı alan, kronik ve tedaviye dirençli toplam 26 (14 erkek, 12 kadın) hasta alınmıştır. Hastaların 13'ü klozapin, diğer 13'ü ise klozapinle+EKT tedavisi almıştır. Kontrol grubunu oluşturmak üzere gönüllü 21 (10 erkek, 11 kadın) sağlıklı kişi alınmıştır. Hastalarda sadece nitrik oksit değerleri kontrol grubuyla karşılaştırılmıştır. Hastalar; psikiyatri kliniğine yatırılarak takip edildi, yatış sırasına göre klozapin ve klozapin+EKT tedavi gruplarına sırayla alındı. Her iki gruptaki hastalara 7 günlük wash-out döneminden sonra psikometrik ve adrenokortikotropik hormon (ACTH) uyarım testleri yapıldı, nitrik oksit ölçümü için kan örneği alındı. Her iki hasta grubunda klozapin dozu uygun protokole göre 450 mg/gün'e kadar yükseltildi. Klozapin+EKT grubuna klozapin dozu 450 mg/gün'e ulaşıldıktan sonra haftada 3 kez olmak üzere 12 seans EKT uygulandı. Kontrollerde nitrik oksit seviyeleri ölçüldü. Klozapin+EKT grubunda, son EKT'den sonra; klozapin grubunda, etkin doza ulaştıktan 4 hafta sonra, psikometrik ölçeklerin değerlendirilmesi, NO ölçümü ve ACTH uyarım testleri tekrar uygulandı.

Bulgular: Klozapin, klozapin+EKT ve kontrol grupları arasında cinsiyet, yaş ve beden kitle indeksi (BKİ) yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Klozapin ve klozapin+EKT gruplarında tedaviden sonra psikometrik ölçeklerde (BPRS, SANS, SAPS, Calgary Şizofrenide Depresyon Ölçeği, CGI ve ESRS) tedavi öncesine göre

istatistiksel olarak anlamlı bir azalma vardı. Klozapin grubunda tedavi öncesi nitrik oksit değerleri ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yok iken; tedaviden sonra nitrik oksit değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış vardı. Klozapin+EKT grubunda tedavi sonrası bazal ve pik kortizol değerleri, tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı bir artış gösterdi. EKT uygulanan grupta tedavi sonrasında kortizol değerlerinde artış bulunmakla birlikte klozapin grubundaki tedavi sonrası kortizol değerlerinden yüksek bulunmuştur. Klozapin+EKT grubunda tedavi öncesi NO değerleri ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yok iken; tedaviden sonra NO değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış vardı. Bu iki hasta gruplarının tedavi sonrasında NO değerleri arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır.

Sonuç: Bu çalışmada, tedaviye dirençli şizofreni hastalarının tedavisinde klozapin ve EKT'nin etkili olduğu her iki hasta grubu arasında tedavi sonrasında anlamlı bir farklılık tesbit edilmediği tesbit edilmiştir. Klozapin tedavisiyle HPA ekseninde bir değişikliğe neden olmamıştır. EKT uygulanan grupta tedavi sonrasında kortizol değerlerinde artış bulunmakla birlikte klozapin grubundaki tedavi sonrası kortizol değerlerinden yüksek bulunmuştur. Nitekim EKT, HPA ekseninde artış sağladığı tesbit edilmiştir. Klozapin ve klozapin+EKT gruplarında tedaviden sonra NO değerlerinde artış görülmüştür. Tedaviye dirençli şizofrenide klozapin ve gerekirse EKT'nin eklenmesi çok önemli bir seçenek olarak ortaya çıkmaktadır.

Anahtar kelimeler: Tedaviye dirençli şizofreni, klozapin, elektrokonvulsif terapi, hipotalamo hipofizer adrenal eksen, nitrik oksit.

**EFFICACY AND SIDE EFFECT PROFILES OF TREATMENTS WITH
CLOZAPINE OR CLOZAPINE AND ELECTROCONVULSIVE THERAPY IN
PATIENTS WITH TREATMENT-RESISTANT SCHIZOPHRENIA AND
EFFECTS OF THESE TREATMENTS ON
HYPOTHALAMOPITUITARYADRENAL AXIS AND NITRIC OXIDE
SYSTEMS.**

ABSTRACT

Aim: In this study, it is aimed to compare the efficacy and side effect profiles of treatments with clozapine or clozapine and electroconvulsive therapy in patients with treatment resistant schizophrenia, and the effects of these treatments on hypothalamopituitaryadrenal axis and nitric oxide systems.

Material and method: Twenty six treatment-resistant chronic schizophrenic patients and 21 healthy controls were enrolled for the study. Schizophrenia was diagnosed according to the DSM-IV-TR criteria. Patients were divided into two groups. Group-1 received clozapin treatment, and group-2 received both clozapine and electroconvulsive therapy. Each group consisted of 13 patients. Patients were hospitalized in a university hospital, and each in turn was included to two groups. Patients consisted of 14 males and 12 females with mean age XX years. Controls consisted of 10 males and 11 females with mean age 36 years. Controls were not hospitalized and did not receive any treatment. Blood samples were taken for only NO levels from controls. After a 7-day wash-out period, psychometric evaluations and ACTH stimulation test were administered, and blood samples were taken for NO levels in the patient groups. Then, group-1 received clozapine treatment, and group-2 received both clozapine and 12 sessions of electroconvulsive therapy. Clozapine dosage was increased gradually to 450 mg/day in both groups. After the treatment with 450 mg/day for a 4-week period in group-1 and the last electroconvulsive therapy session in group-2, pre-treatment procedures were carried out in the patient groups. Data were analyzed with appropriate statistical methods.

Results: Gender, age and body mass index were not statistically different in the patient groups and controls. After the treatment psychometric measures (BPRS, SANS and SAPS, Calgary depression scale, CGI and ESRS) were statistically significantly

improved in the patient groups. Pre-treatment NO levels were not different but post-treatment NO levels were statistically significantly different between the patient groups and controls. NO levels increased in the patient groups after the treatments. In group-2, basal and peak cortisol levels were significantly increased after the treatment compared to the pre-treatment levels.

Conclusion: In this study, it was found that clozapine and electroconvulsive therapy are effective treatments in the treatment-resistant schizophrenia patients. Although clozapine treatment did not cause any changes on the hypothalamopituitaryadrenal axis, clozapine and electroconvulsive therapy together caused in the cortisol levels.

Key words: Treatment resistant schizophrenia, clozapine, electroconvulsive therapy, hypothalamo-pituitary-adrenal axis, nitric oxide.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Şizofreni tüm toplumlarda %1 oranında görülen, mâliyeti oldukça yüksek bir hastalıktır (1). Son yıllardaki gelişmelere rağmen bu hastalığın tedavisinde problemler yaşanmaktadır. Hastaların yüksek bir oranında (%30-50) tedaviye direnç görülmektedir (2). Sanrı, varsanı ve dezorganize davranış gibi pozitif semptomların antipsikotik tedaviye yeterli yanıt verdiği kabul edilen şizofrenili hastaların bile neredeyse % 70’inde hâlâ klinik olarak belirgin negatif semptomlar ve bilişsel disfonksiyon devam etmektedir (3). Tedaviye dirençli şizofreninin en sık rastlanan tanımı; “en az iki antipsikotik ilacın, bunlardan birisinin atipik olması şartıyla, en az 6-8 hafta süreyle uygun dozda kullanılmasına rağmen klinik gelişmenin yeterli olarak sağlanamaması” şeklindedir (4). Fakat bazı klinisyenler bu tanımın yetersiz olduğunu ve uygun kriterlerin eklenmesi gerektiğini öne sürmüşlerdir (5).

Klozapin şizofreni, şizoaffektif ve bipolar bozukluğun dirençli olgularının tedavisinde en etkili ilaçların başında yer almaktadır (6). Ancak klozapin tedavisi yeterli süre ve dozda kullanılmasına rağmen istenen ölçüde yanıt alınamayan hastalar bulunmaktadır. Bazı hastalarda ise klozapin tedavisi sırasında ortaya çıkan yan etkiler nedeniyle klozapin etkin doza yükseltilememektedir (7). Olgu sunumu ve araştırma bulguları bu durum ile karşılaştıklarında farklı güçlendirme yöntemlerinin kullanılabileceğine ve etkinin artırılabilmesine işaret etmektedir. Klozapini güçlendirme amacıyla kullanılan yöntemleri bildiren kısıtlı sayıda açık ve kontrollü çalışma göze çarpmaktadır. Bu güçlendirme tedavilerden en önemlilerinden birisi de EKT yöntemidir (8). Şu ana kadar klozapinin EKT ile güçlendirilmesiyle ilgili yayınlanmış olgu sunumu ve olgu

serilerinde birlikte kullanımın etkili ve güvenilir olduğu bildirilmektedir (9). EKT uzun yıllardır bilinmekle birlikte, etki mekanizması hâlâ kesin olarak bilinmemektedir.

Hipotalamus-hipofiz-adrenal (HPA) eksen strese cevabın merkezidir ve kompleks bir geri bildirim ağı ile düzenlenir. Stresin şizofreni seyrinde bir rol aldığını ve HPA eksenin strese anormal cevabının bu süreçle ilişkili olabileceğini gösteren deliller mevcuttur (10). Bu durum HPA eksenin hem bazal hem de dinamik testleriyle gösterilmiştir. Şizofrenili hastalarda, erken uyku esnasında kortizolün normal inhibisyonunun oluşmadığı rapor edilmiştir. Bu hastalarda gündüz serum kortizol düzeyleri de daha yüksek bulunmuş olup, bu düzeylerin; içgörü kaybı, halüsinasyonlar, paranoid ve grandiyöz delüzyonlar gibi psikoza klinik semptomları ile pozitif olarak korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (11). İlaç tedavisi almayan stabil şizofrenili hastalarda da bazal kortizol düzeyleri yüksek bulunmuştur. Dekametazon supresyon testi (DST) ile kortizol baskılanmama oranı şizofrenili hastalarda daha yüksek olup pozitif ya da negatif semptomlu hastalarda da benzerdir. Şizofreni ve şizoaffektif bozukluk tanısı alan hastalarda DST ile azalmış kortizol baskılanması bulunmuştur (12).

NO, arjininden nitrik oksit sentaz (NOS) enzimi aracılığıyla üretilir, bir oksijen radikali olarak kabul edilmektedir, aynı zamanda beyinde ve periferik sinir sisteminde vazodilatasyonun ve nörotransmisyonun düzenlenmesinde mesajcı temel bir moleküldür. NO kompleks işlevlere sahiptir, hem nöroplastisitede hem de nörodejenerasyonda rol almaktadır (13). Nöroplastisite oluşumunda NO'nun önemli bir mediatör olabileceğini bildiren çalışmalar olmakla birlikte, bir oksijen radikali gibi nörotoksik etkilerinin de olduğunu bildiren çalışmalar vardır (13).

Bu çalışmada tedaviye dirençli şizofrenili hastalarda, klozapinle birlikte EKT ve tek başına klozapin tedavisinin etkinliğinin, yan etki profillerinin ve tedavinin nitrejik sistemi ve HPA eksenini üzerinde meydana getirdiği değişikliklerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. ŞİZOFRENİ

Şizofreni geçen yüzyıldan beri ruh hekimliğini en çok uğraştıran fakat bugün bile çeşitli yönleri tam açıklanamamış bir ruhsal hastalıktır. 19. Yüzyıldan kalma bir etki ile halk arasında korku uyandıran bu hastalık; genç yaşta başlayan, insanın kişilerarası ilişkiden ve gerçeklerden uzaklaşarak kendi içine kapandığı, düşünüş, duyuş ve davranışlarda önemli bozuklukların görüldüğü ağır bir ruhsal hastalıktır (14).

2.2. TARİHÇE

Şizofreni belirtilerini konu alan ilk metinlerin varlığı Milattan Önce 15.yüzyıla kadar uzanmaktadır. Eski Yunan’da Milattan Sonra birinci ve ikinci yüzyılda büyüklük ve kötülük görme sanrılarının yanı sıra bilişsel işlevlerde ve kişilikte yıkımla giden bazı ruhsal bozukluklar tanımlanmıştır (15).

Dementia praecox deyimini ilk olarak Morel, 1860 yılında kullanmıştır. 1871’de Hecker hebefreniyi ve 1874’de Kahlbaum katatoniyi tanımladıktan sonra, 1896’da tanınmış Alman ruh hekimi Kraepelin bu iki hastalık tipine, paranoid ve basit tipleri de ekleyerek, hepsine “dementia praecox” ismini vermiştir. 1911’de yayınladığı “Dementia Praecox ve Şizofreniler Grubu” adlı kitabı ile yeni bir çığır açmış olan İsviçreli ruh bilimci Eugen Bleuler, Kraepelin’in tanımladığı gibi, hastalığın erken gelen yaşlarda başlamasının ve bunama ile sonuçlanmasının şart olmadığını göstermiştir. Eugen Bleuler Dementia Praecox yerine, zihin yarılması anlamına gelen “schizo-phrenia” teriminin kullanılmasını önermiş ve şizofreninin dört temel belirtisi olduğunu öne sürmüştür. Bunlar; otizm, ambivalans, çağrışımların çözülmesi ve anormal

duygulanımdır. Kurt Schneider, işitme varsanıları, kendi düşüncelerinin yüksek sesle söylendiğini işitme, dış güçler tarafından bedenin etkilenmesi, düşünce çalınması ve düşünce sokulması gibi sanrı ve varsanılardan oluşan bir grup belirtiyi, ‘birinci sıra belirtiler’ olarak adlandırmış ve şizofreni tanısında bunlara öncelik vermiştir (15).

2.3. TANI

Şizofreni, DSM-IV-TR’da en az 6 ay süren ve en az 1 ayı aktif dönem belirtilerini (hezeyanlar, halusinasyonlar, dezorganize konuşma, ileri derecede dezorganize ya da katatonik davranış ve negatif belirtilerden iki ya da daha fazlasını) içeren bir bozukluk olarak tanımlanmıştır. DSM-IV-TR klinik görünüm ve belirtilere göre şizofreniyi; paranoid, dezorganize, katatonik, ayrışmamış (farklılaşmamış) ve rezidüel tip şizofreni olarak 5 alt tipe ayırmıştır (3). DSM-IV-TR’ye göre şizofreni tanı ölçütleri Ek 1’de sunulmuştur (16).

2.4. EPİDEMIYOLOJİ

Şizofreninin sıklığı üzerine yapılan birçok araştırmanın sonuçları %0.4-0.7 arasında değişmektedir ve 15 yaşın üzerindeki nüfus için sıklık %0.30-1.20 arasında bildirilmiştir. Dünya Sağlık Örgütü (The World Health Organisation-WHO) verilerine göre Avrupa ve Asya’da hastalık sıklığı %0.85 olarak bildirilmektedir (14). Normal popülasyonda şizofreninin oranı %1 olarak bildirilmiştir (1).

Karşılaştırılabilir verileri elde etmek zor olsa da sıklık ve yaşam boyu yaygınlık oranları tüm dünyada neredeyse eşittir (17). Yıllık insidanslar genellikle onbinde 0.5-5 arasındadır (16). Amerika Birleşik Devletleri’nde (ABD) yapılan geniş bir epidemiyolojik araştırmaya göre yaşam boyu yaygınlık oranı %0.6-1.9 arasında bulunmuştur (14).

Şizofreni; sıklıkla 15-45 yaşları arasında (erkeklerde ortalama 18-19 yaşlarında ve kadınlarda ortalama 28-29 yaşlarında) başlamakta (18), kadınlar ile erkekler arasında hastalığın sıklığı ve yaygınlığı bakımından önemli farklılık görülmemekte olup, kadınlarda genellikle erkeklere göre daha iyi bir gidiş göstermektedir (19). Şizofreni görülme sıklığı, şehirlerde ve endüstriyel bölgelerde köylere göre daha yüksektir. Kış aylarında ve ilkbahar başında doğanlar enfeksiyonlara maruz kalmak ve beslenme yetersizliği göstermek açısından daha şanssızdır ve bunların merkezi sinir sistemindeki (MSS) etkileri nedeniyle şizofreniye duyarlı hale gelebilecekleri bildirilmiştir (15).

2.5. ETİYOLOJİ

Şizofreninin fizyopatolojisini oluşturan etiyolojik süreç ya da süreçler tam olarak bilinmemektedir (17). Bütün olguları ve belirtileri açıklayacak tek bir hipotez yerine farklı beyin işlevlerini etkileyen farklı beyin yapılarının, nöron tiplerinin, nörotransmitter sistemlerinin etkilendiği çok sayıda bozukluğun var olması muhtemel görünmektedir. Günümüzde şizofreni, kanser gibi çok etkenli bir hastalık olarak kabul edilmiştir (20). Genetik yatkınlığın önemli rolü olmakla birlikte bu yatkınlığın hastalıkla sonuçlanması diğer etkenlerin varlığıyla olmaktadır. Bu etkenlerin çoğu çevresel olmakla birlikte mutasyonlara yol açabilmeleri ve gen ekspresyonu üzerine etkileri nedeniyle biyolojiktirler (21).

2.5.1. Genetik Etkenler

Şizofreni görülme oranı hastaların akrabalarında genel nüfusa göre daha yüksektir. Şizofrenlerin birinci dereceden akrabalarında, şizofreni riskinin normal popülasyona göre 10 kat arttığı gösterilmiştir. Ailede etkilenmiş birey sayısı arttıkça bu riskin arttığı, anne babası hasta olanlarda %50 (9), tek yumurta ikizinin hasta olduğu durumlarda ise %60-84 olduğu bildirilmiştir (22).

Evlat edinme çalışmalarında şizofrenili anne-babaların çocukları, sağlıklı anne-baba yanına evlatlık olarak verildiklerinde şizofreni geliştirme oranlarının genel popülasyondakinden daha yüksek bulunduğu bildirilmektedir (23).

Şizofreni ile ilişkili olan çok sayıda gen bildirilmiştir. Yeni genom tarama projelerinin uygulamaya konulmasıyla birlikte 1q, 2q, 5q, 6q, 10q, 13q, 18q ve 22q kromozomlarında şizofreniye yatkınlık oluşturacak bölgelerinin bulunduğu dair kanıtlar elde edilmiştir (24).

2.5.2. Çevresel Etkenler

Şizofreni gelişmesinde genetik etkenlerin rolü belirgin olmakla birlikte hastaların büyük bir kısmında hastalığın ortaya çıkışında çevresel risk etkenlerinin de gerekli olduğu anlaşılmıştır (25). Nitekim tek yumurta ikizlerinde eş hastalanma oranı yüzde yüz değildir (22). Bu çevresel etkenler; hamilelik ve doğum komplikasyonları, hamilelik sırasında influenza epidemilerine maruz kalma veya maternal açlık, Rhesus (Rh) faktörü uyumsuzluğu ve kış doğumlarının fazlalığıdır (17).

2.5.3. Obstetrik Komplikasyonlar

Şizofrenili hastalarda, sağlıklı kontrollere ve hastaların sağlıklı kardeşlerine göre doğum öncesi ve doğum komplikasyonu öyküsünün daha fazla olduğu bildirilmiştir (26).

Geriye dönük olarak yapılan toplum çalışmaları, şizofreni ile özellikle üç grup komplikasyon arasında anlamlı ilişki olduğunu göstermiştir. Gebelik komplikasyonları: Kanama, diyabet, Rh uyuşmazlığı, preeklampsi. Fetal gelişim bozuklukları: Düşük doğum ağırlığı, doğumsal malformasyonlar, baş çevresinin küçük olması. Doğum komplikasyonları: Rahim atonisi, asfiksi, acil sezeryan girişi. Özellikle gebelik ve doğum sırasında bebeğin oksijensiz kalmasına yol açan durumların şizofreni geliştirme riskini artırdığı düşünülmektedir (15).

2.5.4. Annede İnfluenza Öyküsü

Birçok epidemiyolojik çalışmada hamileliğin 2. trimesterinde influenza epidemisine maruz kalan kadınların çocuklarının şizofreni açısından artmış risk taşıdığı bildirilmiştir (17). Bu gözlemler; ateş, sitokin aktivasyonu gibi maternal enfeksiyon bulgularının nörol hücre göçünün etkin olduğu bu devrede normal beyin gelişimini etkiliyor olabileceğini akla getirmektedir (27). İnfluenza salgını olan ülkelerde yapılan araştırmalara dayanarak şizofreni hastalarının doğum günlerinin kış ve ilkbahar aylarına rastladığı varsayımı henüz kanıtlanmış değildir (28). Son yıllarda gebeliğin 2. trimesterinde geçirilen başka solunum yolu enfeksiyonları, kızamıkçık, poliovirüs ve herpes simplex gibi enfeksiyonların da çocukta şizofreniye yol açabileceği öne sürülmüştür (29).

2.5.5. Sosyoekonomik Nedenler

Şizofreni üzerine etkisi olan birçok sosyodemografik faktör bulunmaktadır. Fakirlik ve düşük sosyoekonomik düzey şizofreni gelişimi ile ilişkili bulunmuştur (30). Bu ilişki iki hipotez ile açıklanmaktadır. Bunlardan birincisi; stresli yaşam olayları şizofreni riskini artırmaktadır ve sosyal koşullar şizofreninin ortaya çıkmasında önemlidir. İkincisi; şizofreni bireyin sosyal ve iş yaşamındaki işlevselliğini bozmakta ve bu durum şizofrenili hastaların sosyoekonomik olarak daha düşük seviyelere kaymalarına neden olmaktadır (kayma teorisi) (31).

2.5.6. Nöroanatomik Bulgular

Şizofrenili hastalarda en sık bildirilen nöroanatomik bulgu, sağlıklı kontrollere göre özellikle lateral ve üçüncü ventriküllerde genişleme olmasıdır. Buna beyin hacminde ve kortikal gri cevherde genel bir azalma olması da eşlik etmektedir. Şizofrenili hastalarda; frontal loblar, amigdala, hipokampus, parahipokampus, talamus, medial temporal lob, singulat girus ve üst temporal loblarda hacim azalması tesbit edilmiştir. Kortikal hacim azalmasının en belirgin olduğu bölgeler, temporal lob özellikle de mediyal yapılar olarak bildirilmektedir (32).

2.5.7. İşlevsel Görüntüleme Çalışmaları

Şizofrenide işlevsel ve metabolik bozuklukları araştırmak için bölgesel beyin kan akımı çalışmaları yapılmaktadır. Bu çalışmalar bölgesel beyin kan akımının ve beyin glikoz kullanımının pozitron emisyon tomografisi (PET) ve tek foton emisyon tomografisi (SPECT) kullanılarak ölçülmesine dayanmaktadır (15). İlk yapılan beyin kan akımı çalışması ksenon kullanılarak yapılmış ve normalde beynin ön bölgelerine olan kan akımının arka bölgelerine göre daha fazla olması beklenirken şizofrenili hastalarda beynin ön bölgelerine olan kan akımında azalma olduğu gözlenmiş ve bu ‘hipofrontalite’ olarak tanımlanmıştır. Bu bulgular daha sonra yapılan çalışmaların çoğunda da doğrulanmıştır (32).

Manyetik rezonans spektroskopisi (MRS) ile şizofrenili hastaların frontal bölgelerinde, nöron yitimine işaret eden N-asetil aspartat yoğunluğunda azalma tespit edilmiştir (33). İşitme varsanıları olan şizofrenili hastalarda yapılan çalışmaların neredeyse hepsinde varsanılar sırasında sol üst ve orta temporal bölgede etkinlik artışı olduğu ortaya konulmuştur (14).

2.5.8. Nöropatolojik Bulgular

Şizofrenili hastalarda yapılan postmortem çalışmalarda en sık bildirilen anormallikler kortikal ve hipokampal nöronlarda küçülme, dorsal talamusta nöron sayısında azalma, hipokampusta sinaptik ve dendritik belirteçlerde azalma, entorinal kortekste displazi olması ve gliosis olmaması olarak sıralanmaktadır. Hücre yoğunluğunun, beyaz cevherin yüzeyel katmanlarında azalmış ve derin katmanlarında artmış olduğu bildirilmiştir (34). Hipokampusta piramidal hücrelerin diziliminde farklılıklar olduğu,

prefrontal kortekste GABAerjik (Gama aminobütirik asit) nöron sayısında azalma olduğu ve derin katmanlarda ise daha fazla piramidal hücre olduğu gösterilmiştir (35).

2.5.9. Elektrofizyolojik Bulgular

Şizofrenili hastalarda özgül olmayan Elektroensefalografi (EEG) anormallikleri tanımlanmıştır. Uyarılmış potansiyel çalışmalarında elde edilen bulgular, bu hastalarda dikkat ve bilgi işleme süreçlerinde bozukluklar olduğunu ve uyarıyı filtre etme yetisindeki yetersizlikler nedeniyle aşırı uyaran yükü altında olduklarını düşündürmektedir (20).

2.5.10. Biyokimyasal Teoriler

Dopamin

Dopaminerjik etkinlikte artış olduğu hipotezi dopamin sistemi üzerinden etki eden ilaçlarla ilgili gözlemlere dayanmaktadır (34). Dopamin sisteminin etkinliğini artıran amfetamin, kokain, levodopa, metilfenidat gibi maddeler şizofreniye benzer psikotik durumlara yol açabilmektedir. Bu maddeler şizofrenili hastalara uygulandığında varsanı ve düşünce bozuklukları gibi semptomlarda artışa yol açmaktadır. Şizofrenide; subkortikal yapılarda aşırı, prefrontal kortikal yapılarda ise azalmış dopamin etkinliği olduğu bildirilmiştir. Mezolimbik dopamin projeksiyonlarındaki etkinlik artışının pozitif belirtilere, mezokortikal dopamin projeksiyonlarındaki etkinlik azalmasının da negatif belirtilere ve bilişsel kayıplara yol açtığı iddia edilmiştir (36).

Serotonin

Serotonerjik halüsinojenlerin; algı bozukluklarına, varsanılara, dikkatte azalmaya, duygudurumda oynamalara ve formal düşünce bozukluğuna yol açması bu nörotransmitterin şizofreni patofizyolojisindeki önemini göstermektedir. Yeni kuşak antipsikotiklerin, serotonin reseptörleri üzerine olan etkileri bu ilgiyi artırmıştır (20). Şizofrenili hastalarda; kortekste, 5-HT_{2A} (serotonin 5-hidroksitriptamin tip 2A) yoğunluğunda azalma ve 5-HT_{1A} (serotonin 5-hidroksitriptamin tip 1A) yoğunluğunda artma olduğu bildirilmektedir (35).

Noradrenalin

Şizofrenili hastaların bir kısmında beyinde ve beyin omurilik sıvısında noradrenalinin arttığı ve bu yolla dopaminerjik yayılımın çoğaldığı bildirilmiştir. Fakat noradrenalinin

yıkım ürünü olan 3-metoksi 4 hidroksifenilglükol'e (MHPG) yönelik çalışmalar bir sonuç vermemiştir. Paranoid belirtilerin baskın olduğu hastalarda beyin omurilik sıvısı ve plazmadaki noradrenalin düzeylerinde artma olduğu bildirilmektedir (14).

Glutamat

Şizofrenide glutamatın rolünü araştıran çalışmalarda şizofrenili hastalarda kontrollere göre frontal kortikal alanlarda glutamat reseptörlerinde artış, prefrontal ve hipokampal alanlarda glutamat etkinliğinde azalma saptanmıştır. Glutamatın rolüne dair çeşitli mekanizmalar öne sürülmüştür. Bunlar arasında; hipokampal ve kortikal nöronlarda ekzitotoksik hasar olması, nörogelişim sırasında glutamaterjik nöronlarda anormal budanma olması, dopamin ve glutamat sistemleri arasındaki etkileşim yer almaktadır (20, 35).

Gama Aminobütirik Asit

Şizofrenide GABA ile bulgular kortikal GABAerjik ara nöronlarda azalma, prefrontal kortekste GABA-A reseptör yoğunluğunda artma, hipokampus GABA gerilim bölgelerinde azalma olarak sıralanabilir (14). Teorik olarak GABAerjik nöronların kaybı dopaminerjik ve noradrenerjik nöronlarda hiperaktiviteye neden olabilmektedir (37).

Nörogelişimsel Hipotez

Şizofreni patofizyolojisi ile ilgili temel tartışmalardan birisi şizofreninin nörogelişimsel bir hastalık mı yoksa nörodejeneratif bir hastalık mı olduğu ile ilişkidir. Şizofrenili hastaların çocukluk öykülerinde anormal nörolojik ve davranışsal bulgular olduğu bilinmektedir. Beyinde erken dönemde ortaya çıkan yapısal değişikliklerden yıllar sonra psikozun ortaya çıkması, şizofreninin nörogelişimsel bir bozukluk olduğu hipotezine yol açmıştır (38). Diğer taraftan şizofreni nörodejeneratif bir hastalık olarak da kabul edilmektedir. Hastaların önemli bir kısmında, hastalık başladıktan sonra klinik olarak kötüleşme görülmektedir. Negatif belirtiler; yeni hastalarda daha nadir ve hafif iken, kronik durumlarda daha ön planda ve ağırdır. Şizofreni belirtileri başladıktan sonra tedavisiz geçen süre ne kadar fazlaysa prognozun o kadar kötü olduğu bilinmektedir. Ayrıca tedavi görmemiş hastalarda bilişsel kayıplar daha fazla olmaktadır. Bu da dejeneratif bir sürecin varlığını ve bunun antipsikotik ilaçlarla kısmen önlendiğini göstermektedir (39).

Tedaviye Dirençli Şizofreni Tanımı ve Sıklığı

Genel olarak şizofreni hastalarının % 30-50 sinin tedaviye dirençli olduğu kabul edilmektedir (40). Hastaların tedaviye yanıt ve hastalığın genel gidişinde ortaya çıkan tablo göz önüne alındığında, bir bölümünün tedavisinin, bazı iç ve dış etkenlerle ilişkili olarak diğer hastalara göre gerçekten daha zor olduğu görülmektedir. Tedaviye dirençli olarak adlandırılan bu grup, şizofreni tedavisi ve etiyolojisi ile ilgili gelişmelerle bağlantılı olarak daha çok ilgi çekmektedir.

Tedaviye dirençli şizofreni ilk olarak kapsamlı şekilde Kane ve arkadaşları tarafından birinci kuşak antipsikotik ilaçlara yanıt vermeyen şizofrenili hastalarında klorpromazin etkinliğini araştırdıkları bir çalışmada tanımlanmıştır (4). Araştırmacılar çalışmaya alacakları şizofrenili hastaları belirlerken şu ölçütleri kullanmışlardır:

- 1) Süreğen psikotik belirtiler: Kısa psikiyatrik değerlendirme ölçeği (BPRS) (1-7) 4 pozitif belirtiden en az ikisinin > 4 puan olması,
- 2) Orta şiddette ve süreğen hastalık: Toplam BPRS puanı > 45 ve Klinik Genel İzlenim (CGI) ölçeği >4; son beş yılda sosyal ve/veya mesleki işlevsellikte iyilik dönemi olmaması,
- 3) Tedaviye yanıtsızlık: Son beş yılda en az 3 birinci kuşak antipsikotik ilaç >1000 mg/gün klorpromazin eş değeri dozlarında, 6 hafta denenmesi; 10-60 mg/gün haloperidol, 6 hafta sonunda < %20 yanıt alınması veya intolerans.

Şizofrenide tedaviye direnç kavramı ilk tanımlandığı günden bugüne dek yeterli süre, doz ve geçmiş tedavi sayısı özellikleri açısından değişim geçirmiştir. Kane ve arkadaşları, daha sonra yaptıkları çalışmalarda yeterli doz ile yapılmış iki antipsikotik ilaç denemesine yanıt vermeyen hastaların ancak üçüncü denemede % 7'sinin iyi yanıt verdiğini göstermişlerdir (41). Artık tedaviye direnç ölçütü olarak birisi atipik olmak şartıyla iki antipsikotik ilaca yanıtsızlık önerilmektedir (41, 42, 43, 44).

Antipsikotik etkinlik için yeterli görülen süre ve ilaç dozu da değişikliğe uğramıştır. Kane ve arkadaşlarının önerdiği 6 hafta ilaç kullanım gerekliliği, artık 4-6 haftalık bir dönem olarak kabul edilmektedir (42, 45, 46). Aynı araştırmada önerilmiş olan 1000 mg/gün klorpromazin ya da buna eşdeğer ilaç dozu düşmüştür (40). Antipsikotik etkinlik için önerilen yeterli antipsikotik ilaç dozu günde 400-600 mg klorpromazin ya da eş değeri olarak önerilmektedir (41, 42).

Tedaviye Direncin Hastalığın Gidiş ve Sonlanıştaki Önemi

Hastaların büyük bir bölümü şizofreninin ilk döneminde antipsikotik ilaç tedavisine iyi yanıt vermekte ve özellikle sanrılar, varsanılar gibi pozitif belirtiler tedavi ile büyük ölçüde ve dramatik biçimde ortadan kalkmaktadır. Ancak başlangıçta antipsikotik ilaç tedavisine iyi yanıt veren hastaların %15-45'inde hastalığın gidişi sırasında ilaca yanıtızsızlık ortaya çıkmaktadır. Yine de dirençli şizofreni tablosu hastalığın ileri dönemlerine özgü değildir ve hastaların %5-20'sinin henüz hastalığın başlangıç döneminde de süregelen pozitif belirtiler gösterdikleri bildirilmektedir (47). Lieberman ve arkadaşları ilk antipsikotik ilaç denemesine 4-6 hafta içinde pozitif belirtilerin tam düzelmesi ve negatif belirtilerin hafif düzeye inmesi biçiminde yanıt vermemenin tedaviye dirençli hastalık açısından bir ön gösterge olarak düşünülebileceği görüşündedirler. Ancak şizofrenide tedavi direnci, hastalığın hangi döneminde ortaya çıkarsa çıksın genellikle kalıcı olmaktadır (48).

Şizofrenide Tedavi Direncinin Hastalığın Fizyopatolojisini Anlamadaki Katkısı

Antipsikotik tedaviye direnç; nörogelişimsel patolojik etkenlere bağlı olarak hastalığın başında ya da tedavisiz geçen süre, yineleyen psikotik atakların toksik etkisi gibi nörodejeneratif etkenlere bağlı olarak hastalığın ilerleyen dönemlerinde ortaya çıkabilmektedir. Her iki durumda da tedaviye yanıtı hastalık fizyopatolojisinin bir sonucu olarak görmek mümkündür (49). Şizofrenide tedavi direncinin nedenlerine yönelik çalışmalar hastalığın fizyopatolojisinin anlaşılmasına önemli katkılar sağlamaktadır. Araştırmalar bu hastalığın şizofrenili hasta grubu içindeki diğer hastalardan nörogelişimsel ve nörodejeneratif açıdan farklı bir grup olabileceğini düşündürmüştür. Belki de, bu hasta grubunun taşıdığı nörogelişimsel ya da nörodejeneratif özelliklerin anlaşılması, şizofreniyi içinde farklı etiopatolojilerin ve hatta farklı klinik tabloların bir arada bulunduğu heterojen bir sendrom olmaktan çıkararak, sınırları belli, tanımı ve tanı ölçütleri geçerli bir biçimde oluşturulmuş bir hastalık olarak tanımlanmasına önemli katkılarda bulunabilir (47). Bu hastalarda hastalık başlangıç yaşı daha düşük, erkek hasta sıklığı daha yüksek, prodrom dönemi daha uzun, belirtilerin başlayışı daha yavaş ve daha az gürültülü, negatif belirtiler daha sık, genel olarak belirti şiddeti daha yüksek, lateral ve üçüncü ventriküller daha geniş, bazal büyüme hormonu düzeyleri daha yüksektir (48, 49, 50). Tedaviye dirençli

hastalarda diğer hastalara göre daha fazla kortikal atrofi, beyin omurilik sıvısında daha düşük katekolamin düzeyi gibi bulgular bildirilmiştir (51, 52, 53).

Antipsikotik ilaçların pozitif ve dezorganizasyon belirtileri üzerindeki etkilerinin mezolimbik sistemde yaptıkları D2 reseptör blokajına bağlı olduğu bilinmektedir ve ortalama dozları ile D2 reseptörlerine bağlanma yüzdeleri arasında güçlü bir ilişki bulunmaktadır. Ancak pozitron emisyon tomografisi çalışmalarında, antipsikotik ilaçların striatumda yaptıkları D2 reseptör işgali açısından, tedaviye dirençli olan ve olmayan hastalar arasında fark bulunmamıştır. Ayrıca bu grupta yapılan PET ve SPECT çalışmalarında, bu hastalarda tam bir postsinaptik D2 reseptör blokajı sağlandığında dahi psikotik belirtilerin sürdüğü gösterilmiştir (54, 55).

Tedaviye dirençli hastalarda daha etkin olduğu gösterilmiş olan klozapinin D2 reseptör blokajı kapasitesi, birinci kuşak antipsikotiklerden daha düşük, buna karşın farklı reseptörler üzerindeki etkileri çok daha belirgindir. Bu durumda antipsikotik etki yalnızca postsinaptik D2 reseptör blokajı ve dolayısı ile tedavi direnci D2 reseptör blokajının beklendiği düzeyde olmaması ile açıklanamaz. Antipsikotik etkinlik, antipsikotik ilaçların nükleus akübenste yaptığı c-fos ekspresyonu artışı ile ilişkili bulunmuştur. Tedavi direnci ve dolayısıyla hastalık fizyopatolojisi D2 reseptör blokajının yeterli adenilat siklaz inhibisyonu yapamamasından, hücre içi sinyal iletiminin herhangi bir aşamasındaki bozukluktan ya da erken gen ekspresyonundaki yetersizlikten kaynaklanabilir. Bunların dışında bu olgular, pozitif belirtilerinin tek nedeninin D2 reseptörlerindeki aktivite artışı olmadığını, bu belirtilerin ortaya çıkmasında başka reseptör ve nörotransmitterlerin de rol oynadığını gösteriyor olabilir (56, 57).

Günümüzde, tedaviye dirençli olan ve olmayan şizofreni hastalarının farklı hastalık türlerini temsil ettiklerine ya da tedaviye yanıtındaki farklılıkların, farklı fizyopatolojik süreçleri yansıttığına ilişkin yeterli bir veri birikimine sahip olmadığımız söylenebilir (56, 58).

Dirençli Şizofrenide Tedavi Yöntemleri

Bu hastaların tedavisinde; birinci kuşak antipsikotiklerin dozunun artırılması ve farklı sınıflardan birinci kuşak antipsikotik ilaçlar arka arkaya denenmesi düşünülmektedir. Günümüzde ise bu hastalarda 3 temel tedavi yöntemi kullanılmaktadır:

- Antipsikotik ve ek tedavi: Lityum, antikonvülzanlar, B blokörler, antidepresanlar, benzodiyazepinler, glisin ve D-sikloserin, elektrokonvulsif terapi,
- İkinci kuşak antipsikotik ilaçlar: Klozapin, risperidon, olanzapin, ketiyapin, ziprasidon,
- Antipsikotik ilaçların birlikte kullanımları: Klozapinle birlikte kullanılan tipik ve atipik antipsikotikler.

Dirençli şizofreni hastalarında etkinliği en tutarlı kanıtlarla gösterilen antipsikotik ilaç klozapindir ve bu nedenle klozapin bu hastaların tedavisinde altın standart olmayı sürdürmektedir (59).

2.6. KLOZAPİN

2.6.1. Klozapinin Tarihçesi

Klozapin, 1958 yılında (Bern, İsviçre) imipramin benzeri olarak sentez edilmiş tetrasiklik bir bileşik olup bu adı sonra almıştır. Hayvan deneylerinde ortaya çıkan "ilaca bağlı katalepsi", antipsikotik etkinliğin ve bazal ganglionlardaki antidopaminerjik tutulumun göstergesidir. Bu bileşik, katalepsiye yol açmaksızın güçlü antikolinerjik ve santral antiadrenerjik etki de sağlamıştır. İlerleyen çalışmalarla apomorfin benzeri etkisi ve antipsikotik özelliği olduğu fark edilmiştir (60).

Klozapin klinik denemelerde klozapinle alınan olumlu sonuçlarla, Avrupa'da 1960'lı yıllarda psikotik hastaların tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır. Ancak, 1975 yılında 13 Finli hastada agranülositoz gelişmesi ve sekizinin ikincil enfeksiyonlardan ölmesi nedeniyle, bu ilaç klinik uygulamadan büyük ölçüde geri çekilmiştir. Sonraki on yıl içinde Avrupa'da klozapin kullanımı, seçilmiş olgularda devam edilmiş ve ilacın klasik antipsikotik ilaçlara oranla üstün klinik etkisinin olduğu, ekstrapiramidal yan etki oluşturmadığı, agranülositoz riskinin %1-2 arasında olup, ilacın kesilmesiyle beyaz küre sayısının normale döndüğü bildirilmiştir (61). ABD'de kronik ve tedaviye dirençli 268

hastada elde edilen olumlu sonuçlar (42) ve 1990 yılında FDA (Food and Drug Administration) onayı almasıyla, kullanımı belli kurallara bağlanmış ve dünyada yaygın olarak kullanılır hale gelmiştir (62).

2.6.2. Farmakolojik Özellikleri

Klozapinin formülü, 8-kloro-11-(4-metil-1-piperazinil)-H-dibenzodiazepindir. Nöroleptiklere göre, dopamin tip 2 reseptörlerine zayıf (%30-60) antagonistik etki gösterirken, dopamin tip 1, dopamin tip 3, dopamin tip 4, 5-hidroksi-triptamin tip 2 (5-HT 2), asetilkolin, histamin, alfa 1 ve alfa 2 adrenerjik reseptörlerde daha güçlü blokaj yaptığı saptanmıştır.

Yalnızca oral preparatı mevcuttur (25-100 mg tablet), alındıktan sonra 1-4 saat içinde plazma düzeyi doruğa ulaşır. Plazma proteinlerine %50-60 oranında bağlanır. İki ana metaboliti N-desmetil ve N-oksid, düşük farmakolojik aktiviteyi ve kısa yarılanma ömrüne sahiptir. Verilen klozapinin %80'i metabolitlerine dönüşerek idrar ve dışkı ile, %5'inden daha azı da idrarla değişmeden atılır (62).

Plazma klozapin düzeyi 350 ng/ml üzerinde ise daha iyi yanıt alınabildiği, 450 ng/ml plazma düzeyi sağlandıktan sonra 4 hafta içinde %60 düzelme olduğu bulunmuştur (63). Günde kilograma 5 mg doz uygulamasıyla 200-400 ng/ml plazma klozapin düzeyi sağlanabilmektedir (62). Yine de klozapinin etkili doz aralığı ve plazma düzeyi konusunda fikir birliği sağlanmış değildir.

Klozapin Tedavisi Hangi Hastalara Uygulanmalıdır?

En az iki farklı farmakolojik gruptan klasik antipsikotiğe yanıt vermeyen, antipsikotiklerin yan etkilerini tolere edemeyen şizofreni ve şiddetli geç diskinezi olguları klozapin tedavisi endikasyonlarıdır (64).

Hafif belirtilerle seyreden şizofreni ve diğer psikotik hastalıklarda klozapin denenmesinin doğru olup olmadığı tartışmalıdır. Bu ilacın daha geniş uygulama alanı olması gerektiği görüşünü destekleyen çalışma sonuçları vardır:

- Tedaviye dirençli şizofrenide 6 hafta ile bir yıl süreli klozapin tedavisiyle %30-62 oranında klinik düzelme sağlanmaktadır. Klinik yanıtların %95'nin tedavinin ilk 2 ila 4 ayında alındığı gözlemlenmiştir (65).

- Tedaviye dirençli iki uçlu duygulanım bozukluğunda klozapin kullanılmış, bu olgularda belirgin bir düzelme görülmüştür (66). Klozapinin enjektabl formunun olmamasına rağmen, tedaviye dirençli mani ve saldırgan hastaların tedavisinde etkili olduğu, sürdürüm tedavisinde özyıkım riskini azalttığı bildirilmektedir (67).

Parkinson hastalığında dopaminerjik tedaviye bağlı psikotik bir tablo gelişebilir. Bu durumda nöroleptiklerin pek yararı olmayabilir çünkü L-Dopa ve benzer dopaminerjik ilaçlarla nöroleptiklerin etkinliği azalır. Düşük doz klozapinin (25-75 mg/gün) dopaminerjik tedaviyi engellemeden psikotik belirtilerde düzelme sağlaması, bazal ganglionda D2 reseptörlerine düşük oranda bağlanması ile açıklanabilir.

Klozapin tedavisine iyi yanıt göstergeleri olarak, şizofreninin iyi prognoz göstergeleri, geç başlangıç, kısa hastalık süresi, kadın cinsiyet ve paranoid tip şizofreni ve ek olarak, ekstrapiramidal yan etkilere aşırı duyarlılık bildirilmiştir (67, 68).

Klozapinin Diğer Antipsikotiklerle Etki Ve Yan Etki Açısından Karşılaştırılması

Tedaviye dirençli hastalarda çok sayıda kontrollü çalışmada klozapinin pozitif psikotik belirtileri, saldırganlığı ve negatif belirtileri yatıştırmada haloperidol ve klorpromazinden üstün olduğu gösterilmiştir (59, 69, 70, 71). Daha az sayıda kontrollü çalışmada ise klozapinin genel şizofreni belirtilerini yatıştırmada tipik antipsikotiklerden farkı olmadığı, ancak düzelmiş halin sürmesinde klozapinin üstün olduğu belirtilmiştir (72, 73). İkinci kuşak antipsikotiklerin, birinci kuşak antipsikotiklerle karşılaştırıldığı meta-analiz çalışmalarının çoğunda da klozapinin güçlü antipsikotik etki ve EPS yan etkilerinin az olması açısından birinci kuşak antipsikotiklerden üstün olduğu gösterilmiştir (74). Klozapinin tedaviye dirençli şizofrenide etkisi, çeşitli kontrollü çalışmalarda ikinci kuşak antipsikotiklerle karşılaştırılmıştır (77). Çalışmaların çoğunda klozapinin, risperidon ve olanzapin ile karşılaştırıldığı dikkat çekmektedir. Olanzapin ve risperidonun tedaviye dirençli şizofrenide özellikle pozitif belirtileri yatıştırmada klozapin ile benzer etki gösterdiğini belirten çift kör kontrollü çalışmalar bulunmakla birlikte bazı kontrollü çalışmalar tedaviye dirençli şizofrenide pozitif belirtilerin, saldırganlığın ve negatif belirtilerin tedavisinde bu iki atipik antipsikotiğe kıyasla klozapinin üstün olduğunu göstermektedir (71, 75, 76). Klozapinin dirençli şizofrenide risperidon, olanzapin ve haloperidol ile karşılaştırıldığı bir çalışmada da (n=157, süre 14 hafta) tedaviye istenilenin altında yanıt

veren hastalarda bütün ikinci kuşak antipsikotiklerin psikopatolojide haloperidolden üstün olduğu, bu etkinin EPS yan etkilerinden bağımsız olarak olanzapin ve klozapin için en belirgin olduğu, negatif belirtilerde de klozapinin en etkili olduğu bulunmuştur (71). Bu çalışmanın devamı niteliğindeki diğer bir çalışmada da klozapinin taşkınlık üzerine anlamlı etki gösteren tek antipsikotik olduğu vurgulanmıştır (70). Klozapin, özyıkım davranışlarını etkin olarak azalttığını gösteren tek antipsikotik ilaçtır (77). Bütün çalışmalar birlikte değerlendirildiğinde klozapinin dirençli şizofreni tedavisinde antipsikotik ilaçlar arasında özel yerini korumaya devam ettiği söylenebilir.

2.7. ELEKTROKONVÜLSİF TEDAVİ

Psikiyatri tarihinin en önemli buluşlarından biri olan elektrokonvülsif terapi (EKT) beyin dokusunu elektrik akımıyla uyarak genelleşmiş (jeneralize) konvülsiyonlar oluşturmak ilkesine dayanır (78, 79). Psikiyatrik tedavi uygulamalarının etkin ve güvenli yöntemlerinden biri olan EKT başta depresyon olmak üzere mani, şizofreni ve diğer nöropsikiyatrik bozuklukların tedavisinde kullanılır.

2.7.1. Elektrokonvülsif Tedavinin Tarihsel Gelişimi

Ruhsal hastalıkların elektrik akımıyla tedavi çalışmaları, 1804 yılında Aidini'nin bir melankolik hastanın tedavisinde galvanik akım kullanması ile başlamıştır (80). Fritsch ve Hitzig 1870'de beynin elektrik akımı ile uyarılabileceğini ileri sürmüşler, 1877'de Ferrier bu görüşü desteklemiştir (81). İlk kez 1882'de Albertoni beyni elektrik akımı ile uyarak, hayvanlarda deneysel konvülsiyonlar oluşturmuştur (82). İnsanda elektrik akımıyla konvülsiyon oluşturmayı, ilk kez 1938 yılında Cerletti ve Bini gerçekleştirmiştir. Kötü prognoz gösteren bir paranoid şizofren olgusu 11 seans EKT uygulanmasından sonra klinikten remisyonda çıkarılmıştır. Aynı zamanda ilk EKT aygıtını geliştirdiler ve bunu Roma Akademisinde konvülsiyon tedavi yöntemi diye açıkladılar. Çarpıcı etkinliği ve uygulama kolaylığı olan bu tedavi yöntemi kısa sürede dünyada yaygın olarak benimsendi. Uygulamadaki güçlükler ve riskleri nedeniyle daha önce uygulanan farmakokonvülsif terapi yerini zamanla, hemen tümüyle EKT'ye bıraktı (83, 84).

1940'larda kürarın, daha sonra da, süksinilkolin gibi güvenli kas gevşeticilerin kullanıma girmesi EKT'nin kas iskelet sistemiyle ilgili yan etkilerini azaltmış; bir süre

sonra da, premedikasyon için barbitüratlar ve kısa etkili anesteziik maddeler kullanılmaya başlanmıştır (85).

1950’lerde psikotrop ilaçların tedavi alanına girmesi sonucunda 1970’lerin sonuna kadar farmakoterapinin öne çıktığı, EKT’nin ise giderek önemini yitirdiği görülmektedir. Bu arada 1960’lı yıllarda artık “yalın uygulama” yerini, kas gevşetici ilaçların ve kısa etkili barbitüratların damar içi uygulanmasıyla sağlanan anestezi ve kas gevşetimli uygulamaya bırakmıştır (86). 1976 yılında da EKT uygulanmasında EKG ve EEG kullanımı rutine girmiştir. 1975–1980 yılları arası ABD’de EKT uygulaması %46 oranında azalmıştır. 1970’li yılların sonlarında gerek farmakoterapinin yan etkilerinin ve sakıncalarının gözlemlenmesi sonucunda, gerekse EKT’nin daha güvenli ve daha etkin olarak uygulanabileceği, aynı zamanda hastanın yatış süresini ve masrafını azaltacağı umudu belirmiş; böylece EKT yeniden tercih edilen bir tedavi yöntemi olmuştur (87, 88).

2.7.2. Elektrokonvulsif Tedavinin Etki Mekanizması

EKT’nin beyin sistemlerinde çok yönlü ve derin etkileri vardır. EKT ile pek çok özgün nörobiyolojik değişiklikler olur. EKT etkinliği için nöbet oluşumu şarttır; ancak nöbet süresi tek başına yeterli değildir. İlk denemeden günümüze dek yöntemin etki şekli tam olarak anlaşılmış değildir (89).

Etki mekanizmasını açıklamaya çalışan çeşitli kuramlar geliştirilmiştir. EKT uygulamalarının ilk başladığı yıllarda psikiyatriye egemen olan Freudian görüşteki Amnezi Kuramına göre ruhsal bozuklukların bilinç dışı çatışmalardan kaynaklandığı ve EKT’nin bu çatışmaları bilinçdışının ulaşamayacak derinliklerine iterek iyileşme sağladığı ileri sürülüyordu (90).

Nörotransmitter kuramına göre EKT trisiklik antidepresanlara benzer şekilde etki etmektedir. İlgili beyin sistemlerindeki eksik olan nörotransmisyonu artırır. EKT’nin dopaminerjik, serotonerjik ve adrenerjik nörotransmisyonu artırdığı bilinmektedir. Ancak dopaminerjik artışın mekanizması tam olarak aydınlatılmamıştır. EKT’nin serotonin sistemine olan etkisi çoğu antidepresan ilacın tersinedir. EKT sonrası hastaların beyin omurilik sıvılarında (BOS) serotoninin başlıca metaboliti olan 5-hidroksiindolasetikasit (5-HIAA) düzeylerinde artış bulunmuştur. Ayrıca EKT’nin kolinerjik etkinliği artırması, sempatik ve parasempatik sinir sistemleri arasındaki

dengeyi bozduğu; tedavi sürecinde BOS'da asetil kolin ve kolin esterase düzeylerinin yükseldiği bildirilmiştir (91).

Antikonvulsan kuramına göre EKT'nin antidepresan etkisi antikonvulsan etkisine bağlıdır. Uygulanan EKT sayısı arttıkça nöbet eşiği yükselmekte ve bazı epileptik hastalar daha az sayıda nöbet geçirmeye başlamaktadır. Bu görüşü savunan araştırmacılara göre EKT'nin antidepresan etkinliğinin temeli budur. EKT'nin antikonvulsan etkisinde GABA'nın temel mediyatör olduğu düşünölmüş; ancak EKT öncesi ve sonrası periferik GABA düzeyleri ile ilgili çelişkili sonuçlar elde edilmiştir (92).

Nöroendokrin kurama göre EKT, hipotalamik ya da hipofizer hormonların salınımı ile antidepresan etkiye neden olmaktadır (93). Ayrıca EKT uygulaması, prolaktin, tiroid stimulan hormon (TSH), ACTH ve endorfinlerin salınımına yol açmaktadır (94).

Ratlarda yapılan çalışmalarda; tek bir EKT'nin dentat girusta yeni hücre oluşumunu artırdığı ve bu hücrelerin en az üç ay yaşadığı bildirilmiştir (95). Devam edilen EKT ile nöroeneziste belirgin artma olduğu ve bu artışta nörotrofik faktörlerin rol oynadığı bildirilmektedir (96). EKT'nin oluşturduğu nöbetlerin klinik etkileri hipokampusta yeni nöronlar oluşturarak sağladığı bildirilmektedir (96, 97). Nöroplastisite kuramında, hayvanlarda elektrokonvulsif şok sonrası, hipokampusta yosunumsu karakterde filizlenmeyi kapsayan sinaptik plastisite, hücre iskelet yapısında değişiklikler, perforan yollardaki bağlantılarda artışlar ve nöroeneziste ilerleme gözlenmiştir (98). Bu yapısal değişikliklerin çoğu fluoksetin gibi antidepresan ilaçlarda da gözlenmiştir. Klinik olarak bazı değişiklikler olup olmadığı, şayet varsa etkinlik ve kognitif yan etkilerin anlaşılmasında öneminin ne olduğu bilinmemektedir (99).

EKT'ye bağlı nöbetin en önemli nörobiyolojik etkisi postiktal serum prolaktin seviyesinde 10 ile 50 kat arasında değişen prolaktin artışıdır. Prolaktin artışı uyarı sonrası 10-20 dakika sonrasında zirve yapmakta ve 2 saat sonunda normal seviyeye inmektedir (100). Bilateral EKT yönteminde unilateral yöntemle göre kana daha fazla prolaktin salındığına dair çalışmalar da mevcuttur (101). EKT'nin tetiklediği prolaktin nalokson ile bloke edilememektedir yani opioid reseptör mekanizmasına bağlı değildir (102).

2.7.3. Elektrokonvulsif Tedavi Tekniği Ve Uygulaması

Modern EKT cihazları, kare dalga (square wave) ve çok kısa vurumlu dalga (0,25-1,0ms) (ultra-brief pulse wave) tekniği ile donatılmıştır. Akımın şiddeti ve sũresi kişinin nũbet eşiğine gũre değişebilmektedir. Nũbet eşiği hastaya veya tedaviye ait uezelliklerden dolayı farklılıklar gũsterir. EKT’de unilaterale ve bilateral uygulamalar mevcuttur. Unilaterale uygulamalarda, konfũzyon ve amnezi gibi yan etkiler daha az gũrũldũđũ bildirilmektedir (103, 104, 105).

2.7.4. Elektrokonvulsif Tedavinin İstenmeyen Etkileri

EKT’nin yan etkilerinin antidepresan ilaçlardan daha az olduğu, EKT ile ȧlũm oranının 100.000 hastada 1-4.5 olup normal hamilelikteki ȧlũm oranından daha dũřũk olduğu bildirilmektedir. EKT uygulamaları, geçici olarak unutkanlık ve nadirde olsa konfũzyonel durumlar ve beyin hasarı oluşturabilmektedir (106, 107).

2.7.5. Elektrokonvulsif Tedavinin Kullanım Alanları

EKT başlıca depresif bozuklukların tedavisinde olmak uezere, manide, şizofrenide, Parkinson hastalığının motor belirtilerinde, mental retardasyonlu hastalarda ve dirençli epilepsi olgularında uygulanmaktadır (105-109).

HPA eksen:

HPA eksen strese cevabın merkezidir ve kompleks bir geri bildirim ağı ile dũzenlenir. Stresin şizofreni seyrinde bir rol aldığını ve HPA eksenin strese anormal cevabının bu sũreçle ilişkili olabileceğini gũsteren deliller mevcuttur. Bu durum HPA eksenin hem bazale hem de dinamik testleriyle gũsterilmiřtir (ȧrneđin; plazma kortizolũnũn bazale dũzeyinde artma, deksametazon ile kortizol dũzeyinin baskılanmaması, çeşitli fiziksel ve psikolojik stresȧrlere HPA aksının anormal cevabı) (2). şizofrenili hastalarda, erken uyku esnasında kortizolũn normal inhibisyonunun oluşmadığı rapor edilmiştir. Bu hastalarda gũndũz serum kortizol dũzeyleri de daha yũksek bulunmuş olup (110), bu dũzeylerin; iğgȧrũ kaybı, halũsinasyonlar, paranoid ve grandiyȧz delũzyonlar gibi psikozun klinik semptomları ile pozitif olarak korelasyon gũsterdiđi bildirilmiştir (111). İlaç tedavisi almayan stabil şizofrenili hastalarda da bazale kortizol dũzeyleri yũksek bulunmuştur. DST ile kortizol baskılanmama oranı şizofrenili hastalarda daha yũksek olup pozitif ya da negatif semptomlu hastalarda da benzerdir (112). Bazı çalışmalarda sıklıkla hiperkortizolemi nedeninin kısmen fiziksel stres veya psikiyatrik strese bağlı

olabileceği bildirilmiştir (11, 113). Şizofreni ve şizoaffektif bozukluk tanısı alan hastalarda DST ile azalmış kortizol baskılanması bulunmuştur (114). Ayrıca psikotik depresyonda, baskılanamayan kortizol seviyeleri, psikotik olmayan depresyon hastalarının baskılanamayan kortizol seviyelerinden daha yüksektir (115). Atipik antipsikotikler; HPA fonksiyonlarını güçlü bir şekilde etkiler, ACTH ve kortizolde belirgin bir düşme görülür. Bu düşme serotonerjik reseptörlerin blokajıyla ilişkilendirilmektedir (116). Yapılan bir çalışmada tedaviye dirençli kronik şizofrenili hastaların antipsikotik tedavi sonrasında plazma kortizol seviyeleri incelenmiş ve atipik antipsikotik alan hastalarda negatif semptomların iyileşmesiyle birlikte serum kortizolünde azalma tesbit edilmiştir (117). Şizofrenide dehidroepiandrosteron sülfat (DHEAS) düzeylerini yüksek (118) ve düşük (119) bulan çalışmalar vardır. Şizofrenide dehidroepiandrosteron (DHEA) metabolizmasındaki değişikliklerin altında yatan moleküler mekanizma halen açıklanamamıştır. DHEA yolunda enzim anormallikleri olabilir (120). Şizofrenin strese anormal hormonal cevap ile ilişkili olabileceğini ve DHEAS'ın strese cevapta önemli bir rol alabileceğini gösteren deliller mevcuttur (121). Öte yandan DHEAS'ın GABA-antagonistik (122) ve antiglukokortikoid etkisinin olduğu bildirilmektedir (123). EKT'nin etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir fakat öne sürülen hipotezlerin çoğu nöroendokrin mekanizmalarla ilişkilendirilmiştir. EKT yapılan hastalarda, EKT'den hemen sonra hipotalamus ve hipofizden hormon salınımı gerçekleşmektedir (124). Yapılan bir çalışmada EKT uygulandıktan sonra plazmada prolaktin, TSH, ACTH ve kortizolde artış tesbit edilmiştir (125). Depresyon hastalarında yapılan çalışmalarda deksametazonla baskılanamayan kortizol seviyelerinin EKT tedavisi ile normale döndüğü bildirilmektedir (124). Her ne kadar bazı çalışmalarda nöroaktif steroidlerin bir kısmının EKT ile değişmediği gösterilmişse de (126) bir çalışmada, psikotik depresyonu olan hastalarda DHEAS düzeyinin EKT ile yükseldiği ve tedavi öcesindeki bazal DHEAS yüksekliğinin EKT'ye yanıtsızlıkla ilişkili olduğu bildirilmiştir (127).

Nitrik Oksit:

NO, arjininden NOS enzimi aracılığıyla üretilir, bir oksijen radikali olarak kabul edilmektedir, aynı zamanda beyinde ve periferik sinir sisteminde vazodilatasyonun ve nörotransmisyonun düzenlenmesinde mesajcı temel bir moleküldür. NO kompleks işlevlere sahiptir, hem nöroplastisitede hem de nörodejenerasyonda rol almaktadır.

NO'nun sinaptik plastisite mekanizmalarında (128) ve bilişsel işlevlerde (129) önemli rol oynadığı bildirilmiştir. N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörlerinin aktivasyonu hücre içine kalsiyum akışına neden olur, kalsiyum kalmoduline bağlanır ve nöronal NOS'u aktifleştirir, bu yolla hücre içinde NO konsantrasyonları artar; NO guanilil siklazı aktive ederek siklik guanin monofosfat (cGMP) sentezini artırır; cGMP uzun-dönemli potansiyalizasyona (LTP) aracılık ederek ve protein kinazların aktivasyonu yoluyla fosforilasyon ve protein üretimi oluşturarak öğrenme ve hafızanın pekişmesini sağlar (130). NO'nun sinir sisteminde beyin kökenli nörotrofik faktör (BDNF) transkripsiyon faktörleri üzerindeki etkileri yoluyla nöronal plastisiteyi düzenlediği bildirilmiştir (131). Ratlarda EKT'nin NMDA reseptörleri yoluyla BDNF üretimini artırarak LTP'yi indüklediği ve nöroplastisite etkisi olduğu bildirilmiştir (102). EKT'nin NO üzerindeki etkisi yoluyla HPA eksenini düzenleyebileceği ve NO'nun hipotalamustan kortikotropin salgılatıcı hormon (CRF) salınımını tonik olarak inhibe ettiği düşünülmektedir (132). Erken postnatal dönemde NO üretiminin engellenmesiyle erişkin hayvanlarda şizofreni belirtilerinin ortaya çıktığı bildirilmiştir (133, 134). Yüksek miktarda NO salınımının apopitotik etkisi, düzenli ve sürekli salınımının anti-apopitotik etkisi olabileceği öne sürülmüştür (132).

Şizofreni seyrinde nörodejeneratif ve nörogelişimsel bir süreç olduğu gösterilmiştir (135). Bu yıkım sürecinde mikrogliya hücrelerinden salınan proinflamatuvar sitokinler, NO ve oksijen radikalleri rol almaktadır. NO metabolitlerinin şizofreni, depresyon, Alzheimer hastalığı, Huntington hastalığı ve inme gibi birçok nöropsikiyatrik bozukluklarda rol aldığı gösterilmiştir (136-140). Atipik antipsikotiklerden olanzapin'in (141), ziprasidon ve ketiyapin'in (142) mikrogliya hücreleri tarafından NO salınımını inhibe ettiği ve bu yolla nöroprotektif etki oluşturdıkları bildirilmiştir. In vitro ortamda, olanzapinin mikrogliyal hücrelerden NO salınımını inhibe ettiği fakat klozapin ve haloperidolün bu etkiyi göstermediği bildirilmiştir (143). Altı haftalık antipsikotik tedavinin öncesi ve sonrasında serum NO düzeylerinin değerlendirildiği bir çalışmada, şizofrenili hastalarda tedavi öncesi NO düzeylerinin kontrollere göre oldukça yüksek olduğu ve tedaviyle anlamlı bir azalma olmadığı bildirilmiştir (144). Başka bir çalışmada, şizofrenili hastaların postmortem beyin incelenmesinde NO ve metabolitlerinin kontrollere göre yüksek olduğu bildirilmiş, bu bulgunun şizofrenide serbest radikal patolojisini desteklediği öne sürülmüştür (145). Bunun tersine, şizofrenili

hastalarda azalmış NO metabolizması da bildirilmiştir (139, 145). İlk epizod şizofreni hastalarının BOS'larında NO ve metabolitlerinin kontrollere göre düşük olduğu, şizofreniklerin beyinlerinde NO sisteminde bir azalma bildirilmiştir (146). Daha yeni bir çalışmada, şizofrenili hastaların plazma NO ve metabolitlerinin kontrollere göre hem tedavi öncesi hem de 6 haftalık tedavi sonrasında kontrollere göre düşük olduğu, tedaviyle düzeylerin anlamlıya yakın oranda arttığı, bu artışın klinik iyileşmeyle birlikteliğinin daha belirgin olduğu bildirilmiştir (147).

3. DENEKLER VE YÖNTEM

3.1. DENEKLER

Bu çalışmaya, Kasım 2008 – Ekim 2010 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Kliniği'nde yatarak tedavi gören DSM-IV-TR teşhis kriterlerine göre şizofreni tanısı alan, kronik, Kane'nin tariflediği tedaviye direnç kriterlerine uyan toplam 26 (14 erkek, 12 kadın) hasta alınmıştır (EK 2). Hastaların 13'ü klozapin, diğer 13'ü ise klozapin+EKT olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Klozapin grubunun yaş ortalaması 32,08 olup klozapin+EKT grubunun yaş ortalaması ise 37,31 yıl idi. Hastalarda sadece nitrik oksit değerleri kontrol grubuyla karşılaştırılmıştır. Kontrol grubunu oluşturmak üzere gönüllü 21 (10 erkek, 11 kadın) sağlıklı kişi alınmıştır. Kontrol grubunun yaş ortalaması 36 yıl idi.

Tanı, birbirinden bağımsız olarak bir kıdemli psikiyatri asistanı ve bir psikiyatri uzmanı tarafından, klinik görüşmeyle ve Kane'nin tanımladığı “kronik, tedaviye dirençli şizofreni” tanı kriterlerine uyularak konulmuştur (EK 2). Hastalar çalışma boyunca hastanede kalmışlardır.

Tıbbi durum ve hastalığın tanısı nedeni ile doktor tarafından önerilen anestezili EKT yöntemi hastaya ve yasal vasisi konumundaki bir kişiye açıklanıp, uygulamanın bütün riskleri ve doğabilecek sonuçları anlatılıp bütün sorular cevaplandırıldıktan sonra yazılı onamları alınmıştır.

Hasta grubu için dışlama kriterleri:

- Daha önceden klozapin kullanmış olması,
- Geçmişte EKT uygulanmış olması,
- Kendisinde veya ailesinde ilaca bağlı gelişmiş kan diskrazisi öyküsünün olması,
- Sigara dışında, madde kullanımı veya bağımlılığı olması,
- Epilepsi, kafa travması gibi organik beyin bozukluğu yapacak nörolojik hastalıkların olması,
- Tıbbi bir nedene bağlı psikotik bozukluğun olması,
- Kadınlarda oral kontraseptif kullanımının olması.

Kontrol grubu için dışlama kriterleri:

- Kendisinde veya ailesinde ilaca bağlı gelişmiş kan diskrazisi öyküsünün olması,
- Psikiyatrik hastalık öyküsü olması,
- Metabolik hastalık öyküsü olması,
- Sigara dışında, madde kullanımı veya bağımlılığı olması,
- Epilepsi, kafa travması gibi organik beyin bozukluğu yapacak nörolojik hastalıkların olması,
- Kadınlarda oral kontraseptif kullanımının olması.

Hasta ve kontrol grupları; fizik muayeneleri, psikiyatrik ve nörolojik muayeneleri, rutin biyokimyasal tetkikleri, tam kan sayımı, tiroid fonksiyon testleri ve elektroensefalografileri çekilerek seçilmiştir.

Araştırma protokolü Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır. Çalışma “Helsinki İnsan Hakları Sözleşmesine-2001 versiyonu” ve “İyi Klinik Uygulamalar” prensiplerine uygun olarak gerçekleştirilmiştir. Aranılan şartlara uyan hastalara ve kontrollere planlanan araştırmanın amaçları ve yapılış biçimi anlatılarak yazılı onamları alınmıştır. Hastalar biyopsikososyal tıbbî yaklaşımına riayet edilerek takip edilmiştir.

3.2. YÖNTEM

Çalışma grubunu oluşturan hastalar hastaneye yatırılarak incelenmiştir.

Hastalara yapılan işlemler şu şekilde idi:

Hastalar; psikiyatri kliniğine yatırılarak takip edildi, yatış sırasına göre klozapin ve klozapin+EKT tedavi gruplarına sırayla alındı. Her iki gruptaki hastalara 7 günlük ilaçtan arındırma döneminden sonra psikometrik ve ACTH uyarım testleri yapıldı, nitrik oksit ölçümü için kan örneği alındı. Her iki hasta grubunda klozapin dozu uygun protokole göre 450 mg/gün'e kadar yükseltildi. Klozapin+EKT grubuna klozapin dozu 450 mg/gün'e ulaşıldıktan sonra haftada 3 kez olmak üzere 12 seans EKT uygulandı. Hastalar EKT uygulanırken eş zamanlı olarak klozapin almaya devam etti. Klozapin+EKT grubunda, son EKT'den sonra; klozapin grubunda, etkin doza ulaştıktan 4 hafta sonra, psikometrik ölçeklerin değerlendirilmesi, NO ölçümü ve ACTH uyarım testleri tekrar uygulandı. Kontrollerde nitrik oksit seviyeleri ölçüldü.

Psikometrik ölçümler:

Psikometrik ölçekler kıdemli psikiyatri asistanı tarafından klozapin ve klozapin+EKT gruplarına 7 günlük ilaçtan arındırma döneminden sonra uygulandı. Klozapin grubunda klozapin dozu 450 mg/gün dozuna ulaştıktan 4 hafta sonra; klozapin+EKT grubuna da son EKT'den sonra psikometrik ölçekler tekrarlandı.

“Kısa Psikiyatrik Değerlendirme Ölçeği” (Brief Psychiatric Rating Scale- BPRS) (148) (Ek 2) uygulanmıştır. Şizofreni ve diğer psikotik bozukluklarda, psikotik ve depresif belirtilerin şiddetini ve değişimini ölçmek için kullanılan bu ölçek; yarı yapılandırılmış olup, 18 maddeden oluşur. Overall ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir (148). Her madde 0-6 puan arasında değerlendirilir ve toplam puan hepsinin toplamından oluşur. 15-30 puan minör sendromu, 30 ya da daha üzeri puan majör sendromu ifade eder. Kesme puanı olmadığından karşılaştırmalı çalışmalarda ve özellikle ilgi alanı olan ilaç çalışmalarında tedavi değişimini göstermek üzere kullanılması önerilmektedir. Türkçe formunun geçerlilik ve güvenirlik çalışması yapılmamıştır.

“Pozitif Semptomları Değerlendirme Ölçeği” (Scale for the Assessment of Positive Symptoms-SAPS) (149) (Ek 3) uygulanmıştır. Şizofreninin pozitif belirtilerinin düzeyini, dağılımını ve şiddet değişimini ölçmek için kullanılan bu ölçek, toplam 4 alt

ölçek ve 34 madde içermektedir. Bu alt ölçekler; varsanılar, hezeyanlar, garip davranış ve formel düşünce bozukluğudur. Her maddenin puanlaması 0-5 arasında değişmektedir, alt ölçek maddelerinin toplanması ile alt ölçek toplam puanları ve alt ölçek toplam puanlarının toplanması ile ölçek toplam puanı elde edilir. Toplam puan 0-170 arasında değişmektedir. Ölçeğin, kesme puanı hesaplanmamıştır. Bu nedenle yalnızca karşılaştırmalı çalışmalarda anlam taşır. Türkçe formunun güvenilirlik çalışması yapılmış ve geçerlilik çalışması yapılmamıştır (150).

“Negatif Semptomları Değerlendirme Ölçeği” (Scale for the Assessment of Negative Symptoms-SANS) (149) (Ek 4) uygulanmıştır. Şizofreninin negatif belirtilerinin düzeyini, dağılımını ve şiddet değişimini ölçmek için kullanılan bu ölçek, toplam 5 alt ölçek ve 25 madde içermektedir. Bu alt ölçekler; affektif küntleşme, aloji, apati, anhedoni ve dikkat eksikliğidir. Her maddenin puanlaması 0-5 arasında değişmektedir, alt ölçek maddelerinin toplanması ile alt ölçek toplam puanları ve alt ölçek toplam puanlarının toplanması ile ölçek toplam puanı elde edilir. Toplam puan 0-125 arasında değişmektedir. Ölçeğin kesme puanı hesaplanmamıştır. Bu nedenle yalnızca karşılaştırmalı çalışmalarda anlam taşır. Türkçe formunun güvenilirlik çalışması yapılmış ve geçerlilik çalışması yapılmamıştır (151).

“Calgary Şizofrenide Depresyon Ölçeği” (Calgary Depression Scale for Schizophrenia-CŞDÖ) (152) (Ek 5) uygulanmıştır. Şizofrenili hastalarda depresyon yönünden değerlendirme yapmak ve depresif belirtilerin düzeyini ve şiddet değişimini ölçmek için kullanılan bu ölçek, toplam 9 maddeden oluşur. Her madde 0-3 puan arasında giderek artan puan alır ve toplam puan 0-27 arasında değişir. Türkçe formunun güvenilirlik ve geçerlilik çalışması yapılmış olup, kesme puanının 11/12 olarak kabul edildiği bildirilmiştir (153).

“Klinik Global İzlenim Ölçeği” (Clinical Global Impressions-CGI) (154) (Ek 6) uygulanmıştır. Psikiyatrik bozuklukların klinik araştırma amaçlı olarak seyrini değerlendirmek amacıyla geliştirilen bu ölçek; psikiyatrik bozuklukları olan kişilerin tedaviye yanıtlarını değerlendirmek amacıyla, şiddeti ve global iyileşmeyi ölçen, iki alt skaladan oluşan yarı yapılandırılmış bir ölçektir. Türkçe formunun güvenilirlik ve geçerlilik çalışması yapılmamıştır.

“Ekstrapiramidal Belirtileri Değerlendirme Ölçeği” (Extrapyramidal Symptom Rating Scale – ESRS) (155) (Ek 7) uygulanmıştır. Şizofreni ve diğer psikotik

bozukluklarda, nöroleptik kullanımına bağlı gelişen ekstrapiramidal yan etkilerin değerlendirilmesi ve ölçülmesinde kullanılan bu ölçek; toplam 4 alt ölçekler 22 sorudan oluşmaktadır. Bu alt ölçekler; akut distoni, akatizi, akinezi, parkinsonizm ve geç diskinezi. Ölçeğin değerlendirmesinde 0-3 arasında puanlama kullanılmıştır. Toplam puan maddelerden elde edilen puanların toplanması ile hesaplanır. Ölçeğin kesme puanı hesaplanmamıştır. Bu nedenle yalnızca karşılaştırmalı çalışmalarda anlam taşır. Türkçe formunun güvenilirlik ve geçerlilik çalışması yapılmamıştır.

Biyokimyasal ve hormonal ölçümler

Hasta gruplarından, 12 saatlik açlıktan sonra sabah saat 08.00'de deneklerin ön kol venine kateter yerleştirildi, 30 dakika dinlenme süresinden sonra bazal kan örneği alınıp arkasından 1 µg ACTH (Synacthen ampul) intravenöz yolla verildi. Takiben 30, 60, 90 ve 120. dakikalarda stimülasyona cevabı ölçmek için kan örnekleri alındı. Kan örnekleri heparinize salin ihtiva eden tüplere alındı. Kan örnekleri hemen santrifüje edilip ayrılan plazmaları -70 °C'de saklandı. Kadın hastalardan bazal kan örnekleri menstruel siklusun 4-7. gününde alındı.

Serum kortizol düzeyi RIA (IMMUNOTECH, Cortisol RIA KIT, IM1841, Czech Republic) kiti ile ölçüldü. Sensivite limiti 0,5 µg/dl, ölçüm içi ve ölçüm arası varyasyon katsayıları sırayla 20,18 µg/dl konsantrasyonda %5,8 ve 20,15 µg/dl konsantrasyonda %9,2 idi.

Serum DHEAS düzeyi de RIA (DIA Source, DHEAS-RIA-CT-KIP0481, Belgium) kiti ile ölçüldü. Sensivite limiti 0,9 µg/dl, ölçüm içi ve ölçüm arası varyasyon katsayıları sırayla 10,8 µg/dl konsantrasyonda %5,3 ve 21,7 µg/dl konsantrasyonda %4,5 idi.

Hormonal analizlerde kortizol ve DHEAS için bazal değerler, ACTH uyarımına peak cevap ve trapezoidal yöntemle hesaplanan eğrinin altında kalan alan (EAA) değerleri kullanıldı. Ayrıca peak kortizol değerinden bazal değer çıkarılmasıyla elde edilen ΔKortizol değeri hesaplanarak analizlere dâhil edildi.

Nitrik oksit düzeyi

Serum NO düzeyi (R&D Systems, Total NO/Nitrite/Nitrate Assay, KGE001, ABD&Canada) NO kiti ile yapılan biyokimyasal ölçmede, nitratın nitrat redüktaz enzimi ile nitrite dönüşümü sağlanarak nitrik oksit konsantrasyonları tesbit edildi. Bu reaksiyonu, griess reaksiyonunun ürünü olarak ortaya çıkan bir azo boyası olan nitritin,

kalorimetrik olarak saptanması takip etti. Griess reaksiyonu iki aşamalı bir diazotizasyon reaksiyonu temeline dayanır. Burada asidifiye NO₂ üretilir. Bu da diazonyum iyonu üretmek üzere sülfanilik asit ile reaksiyona girdi. Bu iyon daha sonra renk veren azot derivelerini oluşturmak üzere N-(1-naphthyl) ile eşleşti. Bu azot deriveleri ışığı 540-570 nmde absorbe etti ve nitrik oksit değerleri µmol/l ölçü biriminde hesaplandı.

EKT uygulama tekniği

Genel anestezi işlemi anestezi uzmanı tarafından yapılırken, EKT uygulayan psikiyatri hekimine bölüm sorumlu hemşireleri yardımcı olmaktadır. Anestezi uygulaması sırasında propofol, tiyopental sodyum veya etomidat anestezik madde olarak, süksinilkolin kas gevşetici olarak kullanılmaktadır. Bu ilaçların dozları anesteziyi veren görevli anestezi uzmanı tarafından (hastaların kilo, plazma kolinesteraz düzeyleri vs. dikkate alınarak) ayarlanmaktadır. Bunun dışında EKT seansı sırasında hastalara sürekli olarak yüksek dozda oksijen verilmekte, EKT öncesi ve sonrasında tüm hastaların EKG, nabız ve tansiyonu düzenli olarak izlenip, anestezi altında yapılan uygulamalarda hastaya verilen madde, EKT sırasında komplikasyon gösterip göstermediği rutin olarak kayıt edilmektedir. EKT uygulamalarında kliniğimizde bulunan Thymatron System IV (Somatics, Inc, Lake Bluff, IL) EKT cihazı kullanılmıştır. Tüm hastalara bilateral bitemporal EKT uygulanmıştır.

3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İki hasta grubu ve kontrol grubu olmak üzere 3 grup değerlendirildi. Elde edilen bütün veriler SPSS 17.0 istatistik paket programı ile değerlendirilmiştir. Gruplar arasında cinsiyet dağılımı “Ki-Kare” testi kullanılarak karşılaştırıldı. Grupların diğer sosyodemografik özellikleri yaş, eğitim düzeyi gibi ANOVA testi kullanılarak yapıldı. Grup içi karşılaştırmada eşleştirilmiş t testi kullanıldı. Gruplar arası hormonal değerlerin karşılaştırılması, yaş, beden kitle indeksi ve cinsiyet eş değişken olarak ele alınıp MANOVA testi kullanıldı. Gruplar arasında nitrik oksit ve klinik ölçeklerin karşılaştırılmasında bağımsız örnekler t testi kullanıldı. Korelasyonlar Pearson korelasyon testi kullanılarak hesaplandı. Veriler ortalama±standart sapma ile gösterildi. Anlamlılık ölçüsü $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Grupların Sosyodemografik Özellikleri

Çalışmaya 26 şizofrenili hasta ve 21 kontrol alınmıştır. Bu 26 hastanın 13'ü klozapin, diğer 13'ü de klozapin ile birlikte elektrokonvülsif terapi (EKT) almıştır. Hastalarda sadece nitrik oksit değerleri kontrol grubuyla karşılaştırılmıştır. Klozapin grubunun yaş ortalaması $32,08 \pm 10,50$ yıl, klozapin+EKT grubunun yaş ortalaması $37,31 \pm 9,02$ yıl ve kontrol grubunun yaş ortalaması ise $36,52 \pm 7,01$ yıl idi. Klozapin grubu 5 kadın ve 8 erkekten; klozapin+EKT grubu 8 kadın ve 5 erkekten oluşmaktadır. Kontrol grubu ise 11 kadın ve 10 erkekten oluşmaktadır.

Klozapin, klozapin+EKT ve kontrol grupları arasında cinsiyet, yaş ve BKİ yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Klozapin ve klozapin+EKT grupları arasında hastalık süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (Tablo 1).

Tablo 1. Hastaların ve kontrollerin sosyodemografik verilerinin karşılaştırması

	Klozapin Grubu n =13 (ort±SS)	Klozapin + EKT Grubu n = 13 (ort±SS)	Kontrol n = 21 (ort±SS)	Karşılaştırma
Yaş	32,08 ± 10,50	37,31 ± 9,02	36,52 ± 7,01	F(2) = 1,452 p = 0,245
Cinsiyet (K/E)	5/8	8/5	11/10	$\chi^2(2) = 1,412$ p = 0,494
BKİ (kg/m²)	25,29 ± 2,70	26,22 ± 2,89	25,90 ± 2,29	F(2) = 0,434 p = 0,650
Hastalık süresi (yıl)	11,30 ± 5,90	14,23 ± 8,57	"-"	t(24) = 1,012 p = 0,322

n: Denek sayısı, **BKİ**: Beden kitle indeksi, **ort±SS**= Ortalama ± Standart sapma

II. Klinik değerlendirme ölçekleri verilerinin grup içinde ve gruplar arasında karşılaştırması

Klozapin grubunda tedavi sonrasında ortalama BPRS, SAPS, SANS, EPS, CALGARY ve CGI skorlarında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma tesbit edilmiştir (Tablo 2)

Tablo 2. Klozapin grubunda tedavi öncesi ve tedavi sonrası psikometrik ölçeklerin karşılaştırılması

	Klozapin grubu Tedavi öncesi n = 13 (ort±SS)	Klozapin grubu Tedavi sonrası n = 13 (ort±SS)	Karşılaştırma		
			<i>t</i>	<i>df</i>	<i>p</i>
BPRS	50,15 ± 7,50	18,57 ± 4,97*	13,504	12	0,000
SAPS	36,61 ± 17,81	15,53 ± 7,04*	6,406	12	0,000
SANS	51,92 ± 12,19	28,54 ± 9,87*	10,938	12	0,000
ESRS	6,77 ± 3,19	1,92 ± 1,55*	8,954	12	0,000
CALGARY	13,00 ± 4,02	3,62 ± 1,98*	12,86	12	0,000
CGİ	9,08 ± 1,18	6,69 ± 1,54*	7,207	12	0,000

n: Denek sayısı, *:Tedavi öncesinden düşük, **ort±SS**= Ortalama ± Standart sapma

Klozapin + EKT grubunda da tedavi sonrasındaki ortalama BPRS, SAPS, SANS, EPS, CALGARY ve CGI skorlarında istatistiksel olarak anlamlı bir düşme görülmüştür (Tablo 3).

Tablo 3. Klozapin+ EKT grubunda tedavi öncesi ve tedavi sonrası psikometrik ölçeklerin karşılaştırılması

	Klozapin+EKT grubu Tedavi öncesi n = 13 (ort±SS)	Klozapin+EKT grubu Tedavi sonrası n = 13 (ort±SS)	Karşılaştırma		
			<i>t</i>	<i>df</i>	<i>p</i>
BPRS	51,15 ± 7,05	17,08 ± 3,92*	16,263	12	0,000
SAPS	38,77 ± 11,92	14,69 ± 4,13*	8,942	12	0,000
SANS	60,23 ± 14,59	31,38 ± 12,77*	11,047	12	0,000
ESRS	13,77 ± 15,89	3,85 ± 4,70*	3,098	12	0,000
CALGARY	13,38 ± 4,29	3,77 ± 1,83*	8,925	12	0,000
CGİ	8,92 ± 1,60	5,92 ± 1,25*	6,426	12	0,000

*:Tedavi öncesinden düşük

Klozapin grubuyla klozapin+EKT grubunun tedavi öncesindeki ortalama BPRS, SAPS, SANS, ESRS, CALGARY ve CGİ skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (Tablo 4).

Tablo 4. Klozapin grubuyla klozapin+EKT grubunun tedavi öncesi psikometrik ölçeklerinin karşılaştırılması

	Klozapin grubu Tedavi öncesi n=13 (ort±SS)	Klozapin+EKT grubu Tedavi öncesi n=13 (ort±SS)	Karşılaştırma		
			<i>t</i>	<i>df</i>	<i>p</i>
BPRS	50,15 ± 7,50	51,15 ± 7,05	0,35	24	0,729
SAPS	36,61 ± 17,81	38,77 ± 11,92	0,36	24	0,720
SANS	51,92 ± 12,19	60,23 ± 14,59	1,57	24	0,128
ESRS	6,77 ± 3,19	13,73 ± 15,89	1,55	24	0,133
CALGARY	13,00 ± 4,02	13,38 ± 4,29	0,23	24	0,816
CGİ	9,08 ± 1,18	8,90 ± 1,60	0,27	24	0,784

Klozapin grubuyla klozapin+EKT grubunun tedavi sonrasında da ortalama BPRS, SAPS, SANS, ESRS, CALGARY ve CGI skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (Tablo 4).

Tablo 5. Klozapin grubuyla Klozapin+EKT grubunun tedavi sonrası psikometrik ölçeklerinin karşılaştırılması

	Klozapin grubu Tedavi sonrası n=13 (ort±SS)	Klozapin+EKT grubu Tedavi sonrası n=13 (ort±SS)	Karşılaştırma		
			<i>t</i>	<i>df</i>	<i>p</i>
BPRS	18,57 ± 4,97	17,08 ± 3,92	0,83	24	0,414
SAPS	15,53 ± 7,04	14,69 ± 4,13	0,37	24	0,712
SANS	28,54 ± 9,87	31,38 ± 12,77	0,63	24	0,531
ESRS	1,92 ± 1,55	3,85 ± 4,70	1,39	24	0,174
CALGARY	3,62 ± 1,98	3,77 ± 1,83	0,20	24	0,839
CGİ	6,69 ± 1,54	5,92 ± 1,25	1,39	24	0,177

III. Hormonal ölçüm verilerinin grup içinde ve gruplar arasında karşılaştırması

Klozapin grubunda tedavi öncesi ve tedavi sonrasındaki ortalama bazal kortizol, pik kortizol, delta kortizol, EAA kortizol, bazal DHEAS, pik DHEAS ve EAA DHEAS değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı (Tablo 6).

Tablo 6. Klozapin grubunda tedavi öncesi ve tedavi sonrasındaki ACTH stimülasyon testine kortizol ve DHEAS cevaplarının karşılaştırılması

	Klozapin Grubu Tedavi öncesi n =13 (ort±SS)	Klozapin Grubu Tedavi Sonrası n = 13 (ort±SS)	Karşılaştırma		
			t	df	p
Bazal kortizol (µg/dl)	18,56 ± 12,33	14,59 ± 4,80	1,39	12	0,189
Peak kortizol (µg/dl)	35,27 ± 11,48	30,64 ± 11,77	1,31	12	0,212
Δ Kortizol (µg/dl)	16,70 ± 13,85	16,14 ± 11,60	0,1	12	0,917
EAA kortizol	2748,35 ± 937,79	2516,16 ± 853,02	1,05	12	0,312
Bazal DHEAS (ng/ml)	3033,54 ± 1981,17	3352,92 ± 2307,52	0,84	12	0,414
Peak DHEAS (ng/ml)	3906,69 ± 2483,94	3715,92 ± 2160,08	0,38	12	0,710
EAA DHEAS	366935,76 ± 220016,45	359828,07± 230200,86	0,16	12	0,871

n: Denek sayısı

Klozapin+EKT grubunda da tedavi öncesi ve tedavi sonrasındaki EAA kortizol, delta kortizol, bazal DHEAS, pik DHEAS ve EAA DHEAS değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (Tablo 7). Fakat Klozapin+EKT grubunda tedavi sonrasında, bazal kortizol ve pik kortizol değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış tesbit edilmiştir (Tablo 7).

Tablo 7. Klozapin+EKT grubunda tedavi öncesi ve tedavi sonrasındaki ACTH stimülasyon testine kortizol ve DHEAS cevaplarının karşılaştırılması

	Klozapin+EKT Grubu Tedavi öncesi n =13 (ort±SS)	Klozapin+EKT Grubu Tedavi Sonrası n = 13 (ort±SS)	Karşılaştırma		
			<i>t</i>	<i>df</i>	<i>p</i>
Bazal kortizol (µg/dl)	12,93 ± 9,04	22,30 ± 10,80*	2,7	12	0,019
Peak kortizol (µg/dl)	33,49 ± 7,95	43,27 ± 11,25*	3,27	12	0,007
Δ Kortizol (µg/dl)	20,56 ± 11,51	20,97 ± 12,48	0,12	12	0,906
EAA kortizol	2492,23 ± 646,57	3081,68 ± 981,34	2,14	12	0,053
Bazal DHEAS (ng/ml)	2722,00 ± 1211,42	2601,62 ± 1539,27	0,23	12	0,819
Peak DHEAS (ng/ml)	3277,00 ± 835,91	3705,69± 1574,81	0,96	12	0,355
EAA DHEAS	308313,46 ± 9368087	357789,23± 158187,65	1,29	12	0,222

*tedavi öncesine göre yüksek

Klozapin grubuyla klozapin+EKT grubunun tedavi öncesi hormonal değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (Tablo 8). Klozapin+EKT grubunda tedavi sonrası bazal ve pik kortizol değerleri, klozapin grubundaki tedavi sonrası bazal ve pik kortizol değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı bir artış gösterdiği tesbit edilmiştir (Tablo 9).

Tablo 8. Klozapin grubuyla klozapin+EKT grubunun tedavi öncesinde ACTH stimülasyon testine kortizol ve DHEAS cevaplarının karşılaştırılması

	Klozapin Grubu Tedavi öncesi n =13 (ort±SS)	Klozapin+EKT Grubu Tedavi öncesi n = 13 (ort±SS)	Karşılaştırma		
			<i>F</i>	<i>df</i>	<i>p</i>
Bazal kortizol (µg/dl)	18,56 ± 12,33	12,93 ± 9,04	0,230	1, 21	0,636
Peak kortizol (µg/dl)	35,27 ± 11,48	33,49 ± 7,95	0,111	1, 21	0,742
Δ Kortizol (µg/dl)	16,70 ± 13,85	20,56 ± 11,51	0,407	1, 21	0,530
EAA kortizol	2748,35 ± 937,79	2492,23 ± 646,57	0,004	1, 21	0,952
Bazal DHEAS (ng/ml)	3033,54 ± 1981,17	2722,00 ± 1211,42	0,007	1, 21	0,934
Peak DHEAS (ng/ml)	3906,69 ± 2483,94	3277,00 ± 835,91	0,325	1, 21	0,575
EAA DHEAS	366935,76 ± 220016,45	308313,46 ± 9368087	0,221	1, 21	0,643

Tablo 9. Klozapin grubuyla klozapin+EKT grubunun tedavi sonrasındaki ACTH stimülasyon testine kortizol ve DHEAS cevaplarının karşılaştırılması

	Klozapin Grubu Tedavi sonrası n =13 (ort±SS)	Klozapin + EKT Grubu Tedavi sonrası n = 13 (ort±SS)	Karşılaştırma		
			<i>F</i>	<i>df</i>	<i>p</i>
Bazal kortizol (µg/dl)	14,59 ± 4,80	22,30 ± 10,80*	4,547	1, 21	0,045
Peak kortizol (µg/dl)	30,64 ± 11,77	43,27 ± 11,25*	5,845	1, 21	0,025
Δ Kortizol (µg/dl)	16,14 ± 11,60	20,97 ± 12,48	0,676	1, 21	0,420
EAA kortizol	2516,16 ± 853,02	3081,68 ± 981,34	2,356	1, 21	0,140
Bazal DHEAS (ng/ml)	3352,92 ± 2307,52	2601,62 ± 1539,27	0,066	1, 21	0,799
Peak DHEAS (ng/ml)	3715,92 ± 2160,08	3705,69 ± 1574,81	0,508	1, 21	0,484
EAA DHEAS	359828,07 ± 230200,86	357789,23 ± 158187,65	0,501	1, 21	0,487
* : tedavi öncesine göre yüksek					

Klozapin grubunun tedavi sonrası NO değerleri, kontrol grubunun NO değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($t(32) = 2,525$ $p = 0,017$). Klozapin+EKT grubunun tedavi sonrası NO değerleri, kontrol grubunun NO değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($t(32) = 3,431$ $p = 0,002$). İki hasta grubunun tedavi sonrası NO değerlerindeki artışlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark çıkmamıştır ($t(24) = 0,580$ $p = 0,567$) (Tablo 10).

Tablo 10. Klozapin grubu ve klozapin+EKT grubunun tedavi öncesinde ve tedavi sonrasındaki nitrik oksit değerlerinin kontrol grubuyla karşılaştırılması

	Klozapin Grubu		Klozapin+EKT Grubu		Kontrol n=21 (ort±SS)
	Tedavi öncesi n=13 (ort±SS)	Tedavi Sonrası n=13 (ort±SS)	Tedavi öncesi n=13 (ort±SS)	Tedavi Sonrası n=13 (ort±SS)	
Nitrik oksit ($\mu\text{mol/L}$)	54,91 ± 26,86	74,00 ± 44,62 ^a	56,89 ± 18,66	66,24 ± 18,31 ^a	48,09 ± 12,58

a: Kontrollerden yüksek

Hasta Gruplarında Korelasyon incelemeleri

Klozapin Hastalarının, Tedavi öncesi ve Tedavi sonrası Korelasyonları;

Tedavi öncesinde hormonal değerlerle psikometrik testlerin puanları arasında herhangi bir korelasyon gözlenmedi. Tedavi öncesinde SAPS puanı, tedavi sonrası SAPS puanı ($r=0,902$; $p=0,000$) ve tedavi sonrası ESRS puanıyla ($r=0,580$; $p=0,038$) pozitif korelasyonu vardı. Tedavi sonrasındaki SANS puanı ise, hastalık süresi ($r=0,625$; $p=0,002$) ve tedavi öncesindeki SANS puanı ($r=0,776$; $p=0,002$) ile pozitif korelasyonu vardı.

Tedavi öncesindeki ESRS puanı, tedavi sonrası ESRS ($r=0,887$; $p=0,000$) puanı ile pozitif korelasyonu vardı. Tedavi öncesindeki CALGARY puanı sadece tedavi sonrasındaki CALGARY ($r=0,827$; $p=0,000$) puanıyla pozitif koreleydi. Tedavi öncesindeki CGI puanı, tedavi sonrası CGI ($r=0,648$; $p=0,017$) ile pozitif korelasyonu vardı.

Klozapin+EKT Hastalarının, Tedavi öncesi ve Tedavi sonrası Korelasyonları;

Tedavi öncesinde SANS puanı, tedavi sonrasındaki SANS puanı ($r=0,771$; $p=0,002$) ile pozitif korelasyonu vardı. Tedavi öncesindeki ESRS puanı, BKİ ($r= -0,584$; $p=0,038$) negatif korele iken tedavi sonrası ESRS puanı ($r=0,945$; $p=0,000$) ile pozitif korelasyonu vardı. Tedavi öncesindeki eğri altı kortizol değeri, SAPS puanı ($r=0,636$; $p= 0,021$), pik kortizol değeri ($r=0,754$; $p=0,003$) ve tedavi sonrası SAPS puanı ($r=0,676$; $p= 0,011$) ile pozitif korelasyonu vardı. Tedavi öncesinde nitrik oksit değeri tedavi sonrası nitrik oksit ($r=0,538$; $p= 0,037$) değeriyle pozitif korelasyonu vardı.

Bu çalışmanın ana bulguları şunlardır:

- i.** Klozapin, klozapin+EKT ve kontrol grupları arasında cinsiyet, yaş ve BKİ yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.
- ii.** Klozapin ve klozapin+EKT grupları arasında hastalık süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.
- iii.** Klozapin grubunda tedaviden sonra psikometrik ölçeklerde (BPRS, SAPS, SANS, Calgary depreyon ölçeği, CGI ve ESRS yan etki ölçeği) istatistiksel olarak anlamlı bir azalma tesbit edilmiştir.
- iv.** Klozapin grubunda tedavi öncesi kortizol ve DHEAS değeri ile tedavi sonrasındaki değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.
- v.** Klozapin grubunda tedavi öncesi nitrik oksit değeri ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yok iken; tedaviden sonra nitrik oksit değeri istatistiksel olarak anlamlı bir artış bulunmuştur.
- vi.** Klozapin+EKT grubunda tedavi sonrası psikometrik ölçek (BPRS, SAPS, SANS, Calgary depreyon ölçeği, CGI ve ESRS yan etki ölçeği) skorlarındaki azalma, tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.
- vii.** Klozapin+EKT grubunda tedavi sonrası bazal ve pik kortizol değeri, tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı bir artış göstermiştir.
- viii.** Klozapin+EKT grubunda tedavi öncesi ve tedavi sonrası DHEAS değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir.

- ix.** Klorzapin+EKT grubunda tedavi öncesi nitrik oksit değerleri ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yok iken; tedaviden sonra nitrik oksit değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış bulunmuştur.
- x.** Klorzapin+EKT grubunda tedavi sonrası bazal ve pik kortizol değerleri, klorzapin grubundaki tedavi sonrası bazal ve pik kortizol değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı bir artış göstermiştir.
- xi.** Klorzapin grubuyla klorzapin+EKT grubunun tedavi öncesi kortizol ve DHEAS değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir.
- xii.** Klorzapin grubuyla klorzapin+EKT grubunun tedavi sonrası DHEAS değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir.
- xiii.** Klorzapin grubunda tedavi öncesi nitrik oksit değerleri ile kontroller arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir.
- xiv.** Klorzapin+EKT grubunda tedavi öncesi nitrik oksit değerleri ile kontroller arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir.
- xv.** Klorzapin ve klorzapin+EKT grubunun tedavi öncesi nitrik oksit değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir.
- xvi.** Klorzapin ve klorzapin+EKT grubunun tedavi sonrası nitrik oksit değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir.
- xvii.** Klorzapin ve klorzapin+EKT grubunun tedavi sonrası psikometrik ölçekler skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir.
- xviii.** Klorzapin ve klorzapin+EKT grubunun tedavi öncesi psikometrik ölçekler skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir.

5. TARTIŞMA

Bu çalışmanın temel bulguları şunlardı:

- i.** Klozapin grubunda tedavi sonrasındaki psikometrik ölçeklerde (BPRS, SAPS, SANS, Calgary şizofrenide depreyon ölçeği, CGI ve ESRS yan etki ölçeği) tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı bir düşme görülmüştür.
- ii.** Klozapin grubunda nitrik oksit değerleri tedavi öncesinde kontrol grubuyla istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yok iken; tedavi sonrasında kontrollere kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir artış tesbit edilmiştir.
- iii.** Klozapin+EKT grubunda tedavi sonrasındaki psikometrik ölçeklerde (BPRS, SAPS, SANS, Calgary şizofrenide depreyon ölçeği, CGI ve ESRS yan etki ölçeği) tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı bir düşme görülmüştür.
- iv.** Klozapin+EKT grubunda ACTH uyarım testinde bazal ve pik kortizol değerlerinde tedavi sonrasında tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı bir artış görülmüştür.
- v.** Klozapin+EKT grubunda tedavi sonrası bazal ve pik kortizol değerleri, klozapin grubundaki tedavi sonrası bazal ve pik kortizol değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı bir artış tesbit edilmiştir.
- vi.** Klozapin+EKT grubunda nitrik oksit değerleri tedavi öncesinde, kontrol grubuyla istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yok iken; tedavi sonrasında kontrollere kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir artış görülmüştür.
- vii.** Klozapin ve klozapin+EKT grubunun tedavi sonrası psikometrik ölçekler skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.

viii. Klorapin ve klorapin+EKT grubunun tedavi sonrası nitrik oksit değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir.

I. Klorapin grubundaki hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrasındaki psikometrik ölçeklerin karşılaştırılması

Bu çalışmada, klorapin grubunda tedavi öncesinde BPRS puanı ortalama skoru 50 iken; tedavi sonrasında 18'e indiği görülmüştür. Bilindiği üzere birçok çalışmada klorapin başlanan tedaviye dirençli şizofrenili hastalarında tedavi sonrasındaki BPRS skorlarında anlamlı derecede bir düşüş görüldüğü bildirilmiştir (7, 8, 156). Meltzer ve arkadaşları 6. hafta sonunda BPRS toplam değerlerinde % 17 oranında azalma saptamıştır (157). Altışar haftalık çalışmalarında Kane % 26 (40), Pickar ve arkadaşları % 31 (50), Thompson ve arkadaşları (158) olguların BPRS toplam skorlarında % 20 oranında düşme saptadıklarını bildirmektedir (157, 158).

Gözden geçirilen araştırma sonuçlarında BPRS  l ek puanlarındaki azalmanın farklı değerlerde olması dikkat çekmektedir. Bu oran farklılıklarını çalışmaya alınan hastaların yaşları, geçmişte almış olduğu tedavileri, yıkılmışlık oranları, ailevi ve sosyal destek sistemleri gibi faktörlerin etkileyebileceği düşünülmektedir. Ancak genel m n da tedavi öncesi ve tedavi sonrası değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede fark çıkması, tedaviye dirençli şizofreni hastalarının tedavisinde klorapin tedavisinin hâlâ altın standart olma özelliğini koruduğunu göstermektedir. Klorapinin tedaviye dirençli olgularda gösterdiği bu etkinlik, klasik n roleptiklerden daha farklı reseptör ve nörotransmitter ilişkilerinden kaynaklanmaktadır (159, 160). Klasik antipsikotikler terapotik etkilerini mezolimbik ve mezokortikal dopaminerjik yoldan dopamin D₂ reseptörleri üzerinden göstermektedir. Klorapin ise rölatif olarak düşük etkili bir merkezi antidopaminerjik ilaçtır. Dopamin D₂ reseptörlere rölatif olarak zayıf antagonistik etki yaparken daha güçlü olarak santral dopamin D₁, kolinerjik, serotonerjik 5HT-2A, histamin H₁, alfa₁ ve alfa₂ reseptör blokajına neden olur. Antipsikotik etkinliğinin me anizması kesin olarak bilinmemekle birlikte santral dopamin D₁ veya D₁ ve D₂ reseptör antagonizminin kombinasyonu ile birlikte olabileceği üzerinde durulmaktadır. Toll ve arkadaşları D₄ antagonizminin de rolü bulunduğunu bildirmektedir (161,162).

Bu çalışmada, 8 hafta sonunda tedavi öncesine göre SAPS puanı ortalama skorlarında 21, SANS skorlarında ise 23 değerinde bir azalma meydana gelmiştir. Klorapin, klinik

etkisini hem pozitif hem de negatif semptomlar üzerinden göstermektedir. Pickar ve arkadaşları 6 aylık çalışmasında SAPS semptomlarında % 21, SANS semptomlarında %16,7 azalma (50), Breier; 10 haftalık çalışmasında pozitif semptomlarda %20, negatif semptomlarda ise % 6 azalma kaydettiğini bildirmiştir (64). Meltzer ise 6 aylık çalışma sonucunda pozitif semptomlarda %37, negatif semptomlarda % 18,3 düşme saptadığını rapor etmiştir (156).

Klozapinin tipik antipsikotiklerden farklı olarak negatif semptomlar üzerinde de etkili olması, farklı bir etki mekanizmasından kaynaklanmaktadır (158, 160). Lieberman ve arkadaşları negatif semptomlara karşı etkinliğin serotonin 5HT-2A antagonist aktive ile ilgili olduğunu öne sürmektedir. Bazı araştırmacılar ise klozapinin primer negatif semptomlar üzerinde etkili olmadığını, ancak ekstrapiramidal yan etkilere yol açmadığından dolayı bir yararlılık sağladığını öne sürmektedirler (163,164).

Bu çalışmada, klozapin grubunda CGI skorlarına göre, hiçbir olgunun kliniğinde kötüye gidiş olmamıştır. Tedavi öncesinde CGI puanı 8,92 iken tedavi sonrasında 5,92'e inmiştir. Yapılan benzer bir çalışmada CGI puanlarında düşme ve hastaların kliniğinde iyileşme görüldüğü bildirilmiştir (165).

Bu çalışmada, Calgary Şizofrenide Depresyon Ölçeği skorları tedavi öncesinde ortalama 13 iken tedavi sonrasında 3'e düşmüştür. Raguraman ve arkadaşları klozapin ve klorpromazinle yaptıkları karşılaştırmalı bir çalışmada tedavi sonrası klozapin grubundaki hastaların Calgary Depresyon Ölçeği'nin puanlarındaki azalmanın klorpromazin kullanan hastalarından istatistiksel olarak anlamlı bir azalma tesbit ettiklerini bildirmişlerdir (166). Ayrıca Meltzer ve arkadaşları klozapinin şizofreni hastalarındaki intihar oranını azaltan tek antipsikotik olduğunu öne sürmüşler ve birçok çalışmada da bu bulguyu desteklemişlerdir (167).

Serotonin 5HT-2A reseptörleri üzerinden olan serotonerjik uyarım, dopamin ve noradrenalin nöronları üzerinden dopamin ve noradrenalin salınımını azaltırken, 5HT-2A antagonizması bu dolaylı azalmanın (disinhibisyonun) ortadan kalkmasını sağlayarak dopamin ve noradrenalin salınımını arttırmaktadır (168). Yapılan çok sayıdaki laboratuvar çalışmasında 5HT-2A antagonistleri verilen sıçanların prefrontal korteksinde dopamin ve noradrenalin salınımının arttığı gösterilmiştir (169). Serotonin 5HT-2A antagonizmasının bu özelliği ile klozapinin prefrontal kortekste etkisinin

belirgin olması negatif, bilişsel ve depresif belirtilerdeki düzelmeyi sağladığı düşünülmektedir (168).

Bu çalışmada, klozapin kullanan hastalarda distoni, akatizi ve EPS bulguları açısından anlamlı sonuç çıkmamıştır, yani EPS oluşmamıştır. Ayrıca, bazı hastalarda tedaviye başlamadan önce kullandıkları antipsikotiklere bağlı EPS semptomları da kaybolmuştur. Tedavi öncesinde ESRS skoru ortalama değeri 6,77 iken, tedavi sonrasında 1,92'ye inmiştir. Klopazine bağlı olarak gelişen hipersalivasyon bütün hastalarda gelişti ve doza bağlı olarak da artış görüldü.

Klozapin tipik nöroleptiklerden farklı bir etki mekanizmasıyla ekstrapiramidal sisteme etki eder (170, 171, 172). Klozapin nigrostriatal dopaminerjik yolda zayıf etki gösterir ve düşük oranda ekstrapiramidal yan etkilere yol açar. Araştırmalarda klozapinin yol açtığı ekstrapiramidal yan etkiler %0-15 olarak rapor edilmiştir (166, 169). Şizofreninin tedavisinde antipsikotik tedaviye uyumsuzluk çok önem arz eder ve genel bir problem haline gelmiştir. Özellikle akatizi başta olmak üzere EPS yan etkilerinin oluşması antipsikotik tedavisine uyumsuzluğun en önemli nedenlerinden biridir. Claghorn ve arkadaşları da yaptıkları çalışmada klozapin kullanan 75 hastadan sadece 1'i, klorpromazin kullanan 76 hastadan 11'i EPS semptomlarından dolayı çalışmayı bıraktıkları bildirmişlerdir (172). Eğer hipersalivasyon EPS etkilerinden biri olarak dahil edilmez ise, tremor (%6), akatizi (% 6) ve rijidite (%3) gibi semptomların sıklığı, tipik antipsikotik ajanlarda görülen EPS' belirtilerinden belirgin bir biçimde daha düşük olduğu görülür (173).

II. Klozapin+EKT grubundaki hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrasındaki psikometrik ölçeklerin karşılaştırılması

Bu çalışmada, tedaviye dirençli şizofreni hastaların bir grubuna klozapin+EKT kombinasyon tedavisi uygulanmıştır. Tedavi sonrasında BPRS skorlarında ortalama 34, SAPS skorlarında 24, SANS skorlarında 29 ve CGI skorlarında da 3 puanlık bir azalma tesbit edilmiştir.

Tedaviye dirençli şizofrenide EKT ve klozapinin birlikte kullanımının etkili ve güvenilir olduğu ilk kez Benatov ve arkadaşları tarafından bildirilmiştir (174). Bu bildirideki üç olgudan biri malign nöroleptik sendromdan yeni iyileşmekte olan bir hastadır. Bildirilen üç olguda da tedavi sonrasında BPRS skorlarında %42, SAPS ve

SANS skorlarında %40 ve CGI skorlarında %5 gibi bir azalma olup belirgin düzelme görülmüş ve altı aylık izlemede alevlenme olmamıştır.

Cardwell ve Nakkai şizofreni ve şizoaffektif bozukluk tanıları ile izlenmekte olan, hastalıkları kronisite kazanmış 7 hastanın tedavisine EKT eklediklerinde pozitif ve negatif belirtilerde genel psikopatoloji düzeyinde %20'nin üzerinde düzelme sağlandığını bildirmişlerdir (175). Daha sonra Kales ve arkadaşları tarafından bildirilen 5 olgudan (dördü dirençli, biri yüksek doz tedavi alamayan) oluşan bir çalışmada, dirençli olgulardan ikisinde orta, diğer üçünde ise belirgin bir iyileşme görülmüştür (176). Kho ve arkadaşları yaptıkları açık uçlu çalışmada tedaviye dirençli, klopapın kullanan 11 şizofreni hastasının tedavisine EKT ekledikten sonra pozitif ve negatif semptomlarda anlamlı bir azalma olduğunu bildirmişlerdir (177). Benzer şekilde James ve Gray'ın yaptığı açık uçlu bir çalışmada klopapın kullanan tedaviye dirençli 6 şizofreni hastanın tedavisine EKT eklendikten sonra SAPS ve SANS skorlarında anlamlı bir azalma olduğu saptanmıştır (178). Jacob ve arkadaşları tedaviye dirençli 3 şizofreni hastasına klopapın ile EKT kombinasyonu uyguladıktan sonra SAPS ve SANS skorlarında % 40 ila 50 arasında değişen bir iyileşme bildirmişlerdir (179).

Kupchik ve arkadaşları, klopapın ve EKT güçlendirmesi olgularını gözden geçirerek olguların %67'sinin ikili tedaviden fayda gördüklerini bildirmişlerdir (180). Klopapını EKT ile güçlendirme yaklaşımının etkinliğini ve güvenilirliğini ortaya koymak üzere, 1980-2005 yılları arasında yapılan bir açık uçlu çalışma ve altı olgu bildirimini gözden geçirilmiştir. Bu değerlendirme sonucunda, en az 300 mg/gün dozunda klopapın kullanan hastalara 2 ila 20 kez EKT uygulanmış olup, 16 hastada (%72,7) belirgin düzelme saptandığı, altı hastada (%27) minimal düzelme olduğu veya hiç düzelme olmadığı bildirilmiştir (181). Diğer bir çalışmada, 1999-2003 yılları arasında klopapın ve EKT kombinasyonu kullanılan şizoaffektif bozukluk, katatonik ve hebefrenik şizofreni hasta grupları değerlendirilmiştir. Şizoaffektif bozukluk hastalarındaki CGI puanlarında diğer hasta gruplarına göre anlamlı bir düşüş bulunduğu bildirilmiştir (182).

Karşılaştırmalı bir çalışmada, 18 hasta eşit olarak üç gruba ayrılmış, birinci gruba klopapın, ikinci gruba EKT, üçüncü gruba da klopapın+EKT kombinasyonu tedavileri uygulanmış SAPS ve SANS puanları değerlendirilmiştir. Kombinasyon tedavisi alan grupta diğerlerinden anlamlı derecede daha anlamlı etkinlik ve hızlı yanıt görülmüştür (183).

Bu çalışmada, tedavi sonrası Calgary Şizofrenide Depresyon Ölçeği'nde ortalama 10 puanlık bir azalma tesbit edilmiştir. Birçok çalışmada, klopapin ve EKT kombinasyonu verilen tedaviye dirençli şizofreni hastalarının depresif semptomlarında düzelme görüldüğü bildirilmiştir. Özellikle EKT tedavisinin depresif semptomlarda hızlı ve etkili bir tedavi yöntemi olduğu eskiden beri bilinmektedir (184).

Prospektif bir çalışmada; tedaviye dirençli 114 şizofreni hastasına EKT ile birlikte tipik antipsikotik ilaç uygulanarak incelenmiş. EKT ve 12-24 mg/g flupentiksölün birlikte uygulanması sonucunda, 58 hastanın tedaviye yanıt ölçütlerini karşıtladığı bildirilmiştir. Aynı çalışmada altı aylık sürdürüm tedavisinde; EKT ile flupentiksöl birlikte kullanımının devam edildiğı hastalarda %40, EKT'nin kesildiğı hastalarda ise %93 gibi yüksek bir alevlenme oranı saptandığı bildirilmiştir (185).

EKT ve klopapinin birbirine sinerjistik etki gösterdiği ve bu etkinin klopapinin nöbet eşiğini düşürmesiyle EKT'nin nöbet etkisini güçlendirdiğı ve daha hızlı bir şekilde psikotik belirtilerin kontrolünü sağlandığı bildirilmektedir. Daha az elektriksel uyarıyla EKT'ye bağı hafıza problemlerinde azalma olduğu da kabul edilmektedir (186). Lotte ve arkadaşları bir grup depresyon hastasında 0.25 ve 0.50 milisaniyelik atımlarla geçirilen nöbetlerin terapötik etkinliğini karşılaştırmışlar. 0.25 milisaniye ile 0.50 milisaniyelik atımla geçirilen nöbet etkisinin farklı olmadığı, 0.25 milisaniyelik atımlarla amnestik bulguların daha az görüldüğü bildirilmiştir (187). Başka bir çalışmada tek taraflı EKT uygulanan hastalarda 0.30 milisaniye ve 1.00 milisaniyelik atımlarla oluşan nöbetlerin etkinlikleri arasında fark bulunmadığı bildirilmiştir. Bu çalışmalarda EKT'nin, klinik iyileşmeyi nöbet oluşturarak sağladığı ve bu nöbetin minimum uyarıyla daha az yan etki oluşturacağı bildirilmektedir (188). Tam tersine düşük elektriksel uyarıyla oluşan nöbetin daha az terapötik etki gösterdiğini bildiren yayınlar da vardır (189).

EKT, kan beyin bariyerinin geçirgenliğini artırarak bir taraftan klopapinin daha düşük dozlarla daha güçlü bir antipsikotik etki sağlamasını ve bunun sonucunda dozla bağlantılı olarak ortaya çıkan ya da artan yan etkilerin azalmasını sağlarken diğer taraftan da etkinin çabuk başlamasını sağlamaktadır (180). Bu çalışmada da, klopapin EKT kombinasyon tedavisi alan hasta grubunda nöbet ya da başka herhangi bir ciddi yan etki görülmemiştir. Klopapin EKT uygulanan hasta grubundaki ESRS semptomları tedavi öncesinde ortalama 13 iken tedavi sonrasında 3'e inmiştir. Benzer bulgular

birçok çalışmada bildirilmiştir. EKT tedavisinin ilaçlara bağlı gelişen distonide, ekstrapiramidal semptomlarda ve Parkinson hastalığında faydalı olduğuna dair araştırmalar mevcuttur (190).

Bu çalışmada, klozapinle birlikte EKT verilen hasta grubu ile klozapin grubu arasındaki tedavi değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı. Bu farklılığın tesbit edilmemesi; hastaların ilk defa klozapin kullanıyor olması, hasta için sağlanabilecek maksimum iyileşmenin klozapin tedavisiyle sağlanması ve tedaviye EKT eklenmesiyle ilave bir iyileşmenin oluşmaması ile açıklanabileceği düşünülebilir. Nitekim tedaviye dirençli klozapine cevap vermemiş şizofreni hastalarının bir kısmının EKT'den fayda gördükleri bildirilmiştir (184, 185).

III. Klozapin ve Klozapin+EKT gruplarının tedavi öncesi ve tedavi sonrasında HPA sistemine olan etkileri:

Klozapin Grubunda HPA:

Bu çalışmada, klozapin grubunda tedavi öncesi ve tedavi sonrasında kortizol ve DHEAS değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Birçok araştırmada, şizofreni hastalarında klozapin tedavisinden sonra kortizol değerlerinde azalma tesbit edildiği bildirilmiştir. Şizofreni hastalarına başlanan atipik antipsikotik ilaçların, serotonin 5HT-2A blokajına bağlı olarak dopamin artışı sonucunda ACTH ve kortizol değerlerinde azalma meydana geldiği böylece HPA aksında down regülasyona neden olduğu, sonuçta kortikoidlerin etkisini bloke ederek negatif semptomları, kognitif yıkımı ve depresif belirtileri azalttığı belirtilmektedir (191, 192, 193).

Bazı araştırmalarda, tedaviden sonra kortizol seviyelerinde düşmeye paralel olarak negatif semptomlarda düzelme görülürken, negatif semptomlardaki iyileşme ile kortizol seviyelerindeki azalmanın orantılı olduğu öne sürülmüştür (117, 194). Başka çalışmalarda ise pozitif semptomlardaki azalma ile kortizol değerlerindeki düşme arasında doğru bir orantı olduğu bildirilmiştir (195, 196).

Yasuhiro ve arkadaşları atipik antipsikotik tedavisi alan şizofreni hasta grubuyla, kontrol grubu arasındaki ACTH ve kortizol değerlerini karşılaştırdıkları çalışmanın sonuçları, bu çalışma ile benzerlik göstermektedir. Yazarlar çalışmalarında tedavi sonrası iki grup arasında serum kortizol değerleri açısından anlamlı bir farklılık tesbit etmediklerini bildirilmişlerdir (197).

Bu alışmalar arasındaki farklılıkların çalışılan hormonların farklı yöntemlerle çalışılması, hastalığın farklı evrelerinde çalışma yapılması, farklı dozda ve sürede antipsikotik kullanımı gibi faktörlerle ilişkili olabileceği gibi bu değişikliğin bir trait marker değil state marker olabileceğini de dűřündürebilir.

Klozapin+EKT Grubunda HPA:

Bu çalışmada klozapin+EKT kombinasyonu alan hastalarda tedavi sonrasında bazal ve pik kortizol değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış bulunmuştur. EKT'nin etki mekanizmasıyla, plazma kortizol değerleri arasındaki ilişki net olarak açıklanamamıştır. şizofreni hastalarında yapılan araştırmaların bazılarında bu çalışmayı destekler nitelikte EKT tedavisinden sonra klinik düzelmeyle birlikte serum kortizol seviyelerinde artış görűlműřtür (198). Bazı araştırmalarda da tedaviye dirençli depresyon ve psikotik hastalarda düzensiz alışan HPA'nın EKT ile normale döndűđü ve iyileşmenin sağlandığı bildirilmiştir (199). Çalışmayı destekler nitelikte Eřel ve arkadaşları depresyon hastalarında bir seri EKT yapmışlar ve tedavi sonrasında klinik iyileşme ile birlikte PRL, ACTH ve kortizol seviyelerinde artış bildirmişlerdir. Kronfol ve arkadaşları da EKT'den sonra kortizolde artma olduğunu bildirmişlerdir (200, 201). EKT'nin HPA sistemini etkileyerek hormonlarda artış sağladığına dair 2 önemli hipotez vardır. Bu hipotezlerden birisinde, EKT'nin hipotalamus ve hipofizdeki hormonları, ya direkt olarak elektrik akımıyla ya da nöbet oluşumuyla artırdığı ön görűlmektedir. Diđer hipotezde ise EKT, hastalarda stres ile ilişkili hormonlar olan CRH ve AVP'yi artırarak hipofizden ACTH ve diğer hormonların salınımını artırdığı öngörűlmektedir. Bunlara ilave olarak bir başka yaklaşım ise; EKT'nin serotoninini artırarak HPA aksı uyardığı, böylece ACTH ve kortizolde artış sağladığı yönündedir (201). Bizim alışmamızda da tedavi sonrasında bazal ve pik kortizol değerleri, klozapin grubunundan istatistiksel olarak anlamlı bir artış gösterdiği tesbit edilmiştir. Bu bulgu EKT'nin HPA eksenini uyardığını destekleyen bir bulgudur.

Bu çalışmadaki bulguların tersine Werstiuk ve arkadaşlarının depresyon hastalarında yaptığı kontrollű bir çalışmada, EKT'den önce depresyon hastalarının kontrollere göre kortizol seviyeleri yüksek iken, EKT'den sonra kortizol seviyelerinde azalma tesbit etmişlerdir (202). Özsoy ve arkadaşlarının depresyon hastalarında yaptığı kontrollű çalışmasında da EKT öncesinde hastalar ve kontrol grubu arasında bazal kortizol düzeyleri açısından anlamlı bir farklılık tespit edilmediğini, EKT tamamlandıktan sonra

ise hastaların kortizol düzeylerinin kontrollere göre anlamlı biçimde düştüğünü bildirmişlerdir (203). Bazı araştırmalarda depresyon ve şizofrenili hastalarda deksametazonla baskılanmayan kortizol seviyelerinin EKT ile normal seviyelerine döndüğü bildirilmiştir. Dirençli depresyon ve şizofreni hastalarında HPA'nın düzensiz çalışmasıyla glukokortikoidlerde artma olduğu bildirilmektedir (201). Ratlarla yapılan çalışmalar, stresle ilişkili olarak artan glukokortikoidlerin, hipokampusun dentat girusundaki hücrelerin çoğalmasını ve nöron oluşumunu engellediğini bildirmektedir. Hipokampusta glukokortikoidlerin nörotoksik etkisi ile azalan BDNF seviyeleri, EKT ile arttığı bildirilmektedir (204).

EKT'nin başka bir etki mekanizmasının NO üzerindeki etkisi yoluyla HPA eksenini düzenleyebileceği ve NO'nun hipotalamustan kortikotropin salgılatıcı hormon (CRF) salınımını tonik olarak inhibe edebileceği bildirilmektedir (96).

EKT'nin plazma kortizol ve ACTH üzerinde yaptığı değişiklikler hakkında yapılan araştırmalar çelişkili sonuçlar vermektedir. Bazı çalışmalar, EKT ile plazma kortizol ve ACTH'da yükselme olduğunu, bazıları hiç değişmediğini, bazıları ise azalma olduğunu bildirmektedirler (198, 199, 200). Konuyla ilgili çalışmalar, plazma hormonal değerlerinin kilo, fiziksel aktivite, stres, cinsellik, menopozal ve menstruel dönem gibi faktörlerden etkilendiğini bildirmişlerdir (205).

Bu çalışmada, tedavi öncesi ve tedavi sonrası plazma DHEAS değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Bazı araştırmalar plazma DHEAS değerlerinin EKT ile yükseldiğini ve tedavi öncesindeki bazal DHEAS yüksekliğinin EKT'ye yanıtızlıkla ilişkili olabileceğini bildirmişlerdir (206).

IV. Klozapin ve Klozapin+EKT gruplarının tedavi öncesi ve tedavi sonrası nitrik oksit (NO) değerleri üzerine olan etkileri

Klozapin Grubunda Nitrik Oksit:

Bu çalışmada, tedavi öncesinde klozapin ve kontrol gruplarının NO değerleri arasında anlamlı bir farklılık yokken, tedavi sonrasında klozapin grubundaki NO değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış görülmüştür. Tedavi öncesinde nitrik oksit değeri 54 iken tedavi sonrasında 74'e yükselmiştir. Klozapin tedavisiyle NO değerlerindeki anlamlı yükselmenin ortaya konduğu birçok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmayı destekler nitelikte yeni bir çalışmada, şizofrenili hastaların plazma NO ve metabolitlerinin

kontrollere göre hem tedavi öncesi hem de 6 haftalık tedavi sonrasında kontrollere göre düşük olduğu, tedaviyle düzeylerin arttığı, ve bu çalışmadan farklı olarak bu artışın iyileşmeyle belirgin bir paralelliğinin olduğu bildirilmiştir (147) Şizofrenili hastalarda yapılan çalışmalarda NO metabolizmasının yavaşladığı bildirilmektedir (207). İlk epizod şizofreni hastalarının beyin omurilik sıvılarında (BOS) NO ve metabolitlerinin kontrollere göre düşük olduğu, şizofrenlerin beyinlerinde NO sisteminde bir azalma olduğu bildirilmiştir (208). Şizofrenik hastaların beyin gelişimleri sırasında nikotinamid-adenin dinükleotid fosfat diyaforaz (NADPH-d; ki bu enzim nitrik oksit sentazdır) enziminin yetersizliği sonucunda prefrontal korteks, hipokampus ve lateral temporal lobta uygunsuz migrasyonun oluşabileceği düşünülmektedir. Araştırmacılar, şizofreninin etiyopatogenezinde nitrik oksit disfonksiyonunun, önemli bir yeri olabileceğini öne sürmüşlerdir (209-213). Yapılan bir çalışmada kognitif yıkımı olan şizofreni hastalarındaki nitrik oksit değerlerinin, yıkımı olmayan hastaların nitrik oksit değerlerinden daha düşük olduğu tesbit edilmiştir. Klozapinin özellikle kognitif yıkımı olan hastalarda nitrik oksit değerlerinde artış sağlayarak nöroplastisite oluşumunu sağladığı düşünülmektedir (146). NO'nun sinaptik plastisite mekanizmalarında (135) ve bilişsel işlevlerde (214) önemli rol oynadığı bildirilmiştir. N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörlerinin aktivasyonu hücre içine kalsiyum akışına neden olur, kalsiyum kalmoduline bağlanır ve nöronal NOS'u aktiveleştirir, bu yolla hücre içinde NO konsantrasyonları artar; NO guanilil siklazı aktive ederek siklik guanin monofosfat (cGMP) sentezini artırır; cGMP uzun dönemli potansiyalizasyona (LTP) aracılık ederek ve protein kinazların aktivasyonu yoluyla fosforilasyon ve protein üretimi oluşturarak öğrenme ve hafızanın pekişmesini sağlar (215). NO'nun sinir sisteminde beyin kökenli nörotrofik faktör (BDNF) transkripsiyon faktörleri üzerindeki etkileri yoluyla nöronal plastisiteyi düzenlediği bildirilmektedir (216).

Bu çalışmayı destekler nitelikte benzer sonuçlar bildiren çalışmalar yapılmıştır. Zoroğlu ve arkadaşlarının 82 kronik şizofreni tanısı alan ve stabil dozda antipsikotik tedavi almakta olan hastalarda yaptığı çalışmada, tedaviden sonra şizofrenik grupta kontrollere göre anlamlı olarak yüksek plazma nitrit düzeyleri saptanmıştır (145). Akyol ve arkadaşları, antipsikotik tedavi alan 100 şizofreni hastasında plazma NO düzeylerinde anlamlı bir yükselme bulmuşlardır (217). Herken ve arkadaşları ise antipsikotik tedavi

alan şizofreni hastalarının eritrositlerinde NO düzeylerinin yükseldiğini bildirmişlerdir (218).

Bu araştırma sonuçlarının tersine, atipik antipsikotiklerden olanzapin (148), ziprasidon ve ketiyapinin (149) mikrogliya hücreleri tarafından NO salınımını inhibe ettiği ve bu yolla nöroprotektif etki oluşturdıkları bildirilmiştir. In vitro ortamda, olanzapinin mikrogliyal hücrelerden NO salınımını inhibe ettiği fakat klozapin ve haloperidolün bu etkiyi göstermediği bildirilmiştir (150). Altı haftalık antipsikotik tedavinin öncesi ve sonrasında serum NO düzeylerinin değerlendirildiği bir çalışmada, şizofrenili hastalarda tedavi öncesi NO düzeylerinin kontrollere göre oldukça yüksek olduğu ve tedaviyle anlamlı bir azalma olmadığı bildirilmiştir (151). Başka bir çalışmada, şizofrenili hastaların postmortem beyin incelemesinde NO ve metabolitlerinin kontrollere göre yüksek olduğu bildirilmiş, bu bulgunun şizofrenide serbest radikal patolojisini desteklediği öne sürülmüştür (151). NO ve süperoksit arasındaki reaksiyon, oldukça sitotoksik olan peroksinitrit anyon oluşumuna yol açtığı bildirilmektedir. NO serbest radikallerin oluşmasına yol açtığı ve nörotoksik etkilere neden olduğu düşünülmektedir (219).

Klozapin+EKT Grubunda Nitrik Oksit:

Bu çalışmada, tedavi öncesinde klozapin+EKT ve kontrol grubu arasındaki NO değerleri arasında anlamlı bir farklılık yokken, tedavi sonrasında klozapin+EKT grubunda nitrik oksit değerlerinde artma tesbit edilmiştir. Ancak tek başına klozapin kullanan grup ile klozapin+EKT uygulanan grup arasındaki artış değerleri açısından anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Roman ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da EKT'nin NO'yu artırmadığı bildirilmekle beraber başka birçok çalışmada EKT'nin NO'yu artırdığı bildirilmektedir (220). EKT'nin NO değerlerini artırarak klinik iyileşmeyi sağlayabileceği öngörülmektedir (221).

Novak ve arkadaşları ratlarda yaptığı bir çalışmada EKT ile serebral kortekste, hipokampus ve serebellumda NO'nun arttığını, reseptör düzeyinde yapılan ölçümler sonucunda, NO'nun artışıyla NMDA reseptörlerindeki sensitivitenin azaldığını bildirmişlerdir. Ratlarda, EKT'nin NMDA reseptörleri yoluyla BDNF üretimini artırarak LTP'yi indüklediği ve nöroplastisite etkisi olduğu bildirilmiştir (222). Navaro depresyon hastalarında yaptığı bir çalışmada, EKT ile antefrontal bölgedeki kan akımındaki azalmanın düzeldiğini ve NO değerlerinde artma olduğunu bildirmiştir. Bu

klirik iyileşmeyle birlikte kan akımındaki artmanın NO'nun damarlarda yaptığı vazodilatasyon ile sağlandığı bildirilmektedir (223). Bir çalışmada depresyon hastalarında EKT tedavisinden sonra remisyonla paralel olarak NO değerlerinde artış görülmüştür. Bu artışın EKT'nin tetrahidrobiopterini (BH4) aktive ederek NOS'u aktif hale getirip NO değerlerinde artış sağladığı bildirilmektedir. BH4, NOS enziminin katalizörü olarak bilinmektedir (221).

Bu çalışmada iki grup arasında nitrik oksit seviyeleri arasında fark olmayışı, NO'nun klozapin kullanımı ile maksimum seviyede artmış olması ve EKT uygulanması ile ilave bir artışın olamaması ile açıklanabilir. Ancak diğer taraftan EKT'nin nöroplastisite üzerine olumlu etkileri başka yollarla da oluşabilmektedir.

EKT'nin etki mekanizmasıyla ilgili nöroplastisite kuramında, hayvanlarda elektrokonvulsif şok sonrası, hipokampusta yosunumsu karakterde filizlenmeyi kapsayan sinaptik plastisite, hücre iskelet yapısında değişiklikler, perforan yolaklardaki bağlantılarda artışlar ve nörogeneziste ilerleme gözlemlendiği bildirilmiştir. Tekrarlayan EKT'nin bu etkisinin gösterildiği bir başka çalışmada, kronik olarak uygulanan çeşitli antidepresanlar ve nöbete neden olmayan elektriksel uyarım ile tomurcuklanmada değişim gösterilemediği vurgulanmıştır (96, 224, 225).

Hayvanlarda yapılan çalışmalarda, tekrarlayan EKT'nin hipokampusta nöron oluşumunu arttırdığı gösterilmiştir. EKT uygulaması ile frontal kortekste de hücre çoğalması bildirilmiştir, ancak yeni bölünen hücrelerin nöron değil, endotel ya da glia hücresi olduğu saptanmıştır. Hipokampal nöron oluşumunda azalmaya yol açan kronik kortikosteron uygulanması sonrası, sıçanlarda akut EKT ile nörojenezde artış görülmüş, tekrarlayan EKT ile tüm steroid etkisi geri çevrilebilmiştir. EKT'nin nöroplastisite üzerindeki etkisi, NO'nun sinir sisteminde BDNF transkripsiyon faktörleri üzerindeki etkileri yoluyla nöronal plastisiteyi düzenlediği bildirilmiştir (96, 97, 98).

Çalışmanın Kısıtlılıkları

1. Endokrin parametreler açısından kontrol grubunun olmayışı,
2. Uygulanan tedavilerin uzun dönem etkilerinin anlaşılması açısından hastaların takip edilememesi,
3. Bu çalışmanın kör bir çalışma olmaması.

6. SONUÇLAR

Bu çalışmada, klozapin ve klozapin+EKT gruplarında tedaviden sonra psikometrik ölçeklerde (BPRS, SAPS, SANS, Calgary depreyon ölçeği, CGI ve ESRS yan etki ölçeği) istatistiksel olarak anlamlı bir düşme görülmüştür. Klozapin ve klozapin+EKT gruplarının tedavi öncesi ve tedavi sonrası psikometrik ölçek skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Klozapin grubunda nitrik oksit değerleri tedavi öncesinde, kontrol grubuyla istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yok iken; tedavi sonrasında kontrollere kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir artış görülmüştür. Klozapin+EKT grubunda ACTH uyarım testinde bazal ve pik kortizol değerlerinde tedavi sonrasında istatistiksel olarak anlamlı bir artış görülmüştür. Klozapin+EKT grubunda tedavi sonrası bazal ve pik kortizol değerleri, klozapin grubundaki tedavi sonrası bazal ve pik kortizol değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı bir artış göstermiştir. Bu bulgular EKT'nin HPA eksenini uyardığını göstermektedir. Klozapin+EKT grubunda nitrik oksit değerleri tedavi öncesinde, kontrol grubuyla istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yok iken; tedavi sonrasında kontrollere kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir artış bulunmuştur. Klozapin ve klozapin+EKT grubunun tedavi sonrası nitrik oksit değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir.

Hastaların tamamında klozapinle anlamlı derecede iyileşme tesbit edilmiş olması, tedaviye dirençli sayılan şizofreni hastalarında mutlaka denenmesi gereken bir yol olarak ortaya çıkmaktadır. Bu bakış açısıyla hareketle atipik antipsikotikler arasında değişik nedenlerle farklı bir yere konumlandırılan hatta atipikler arasında sayılmaması gerektiği söylenen klozapinin kullanılmış olmasının, tedaviye dirençli şizofreni

kriterleri içerisinde yer almasının uygun olacağı anlaşılmaktadır. Diğer taraftan klozapin başlanması planlanan hastalarda tedaviye EKT eklendiği takdirde daha düşük dozda ilaçla olumlu sonuçlar elde edilmektedir. Klozapinle de cevap alınamayan hastalarda, EKT eklenmesiyle hastaların bir kısmında olumlu sonuçlar alınabilmektedir.

KAYNAKLAR

1. American Psychiatric Association. Practice guidelines for the treatment of patients with schizophrenia. Am J Psychiatry 1997;154:1-63.
2. Ryan MC, Thakore JH. Physical consequences of schizophrenia and its treatment: the metabolic syndrome. Life Sci 2002;71: 239-57.
3. Wilkinson G, Hesdon B, Wild D ve ark. Self-report quality of life measure for people with schizophrenia: the SQLS. Br J Psychiatry 2000;177: 42-46.
4. Meltzer H. Commentary defining treatment refractoriness in schizophrenia. Schizophr Bull 1990;16:563-65.
5. Wyatt RJ. Neuroleptics and the natural course of schizophrenia. Schizopr Bull 1991;17: 325-51.
6. National Institute for Clinical Excellence. Technology appraisal guidance No.43.Guidance on the use for newer (atypical) antipsychotic drugs for the treatment of schizophrenia. London: NICE, 2002.
7. Lindström LH. The effect of long-term treatment with clozapine in schizophrenia, a retrospective study in 96 patients treated with clozapine for up to 13 years. Acta Psych Scand 1988;77:524-29.
8. Meltzer HY. Clozapine and other atypical neuroleptics: efficacy, side effects, optimal utilization. J Clin Psychiatry 1994;12:38-42.
9. Bloch Y, Pollack M, Mor I. Should the administration of ECT during clozapine therapy be contraindicated? Br J Psychiatry 1996;169:253-254.
10. Christie JE, Whalley LJ, Dick H, et al. Raised plasma cortisol concentrations, a feature of drug-free psychotics and not specific for depression. Br J Psychiatry 1986;148:58-65.
11. Zahn TP, Carpenter WT, Mc Glashen TH. Autonomic nervous system activity in acute schizophrenia: relationships to short-term prognosis and clinical state. Arch Gen Psychiatry 1981;38:260-6.

12. Cohrs S, Röher C, Jordan W, et al. The atypical antipsychotics olanzapine and quetiapine, but not haloperidol, reduce ACTH and cortisol secretion in healthy subjects. *Psychopharmacology* 2006;185:11–18.
13. Prast H, Philippu A. Nitric oxide as modulator of neuronal function. *Prog Neurobiol* 2001;64: 51-68.
14. Öztürk MO, Uluşahin A. Ruh Sağlığı Bozuklukları kitabı. Tuna Matbaacılık, Ankara 2008, ss.242-323.
15. Güleç C, Köroğlu E. Psikiyatri Temel Kitabı (2. baskı). Hekimler Yayın Birliği, Ankara 2007, ss.321-354.
16. Amerikan Psikiyatri Birliği: Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Elkitabı, Dördüncü Baskı, Yeniden Gözden Geçirilmiş Tam Metin (DSM-IV-TR), Amerikan Psikiyatri Birliği, Hekimler Washington DC, 2000, Köroğlu E (çeviri ed.), Hekimler Yayın Birliği, Ankara 2007.
17. Schuckit MA. Şizofreni ve diğer psikotik bozukluklar. In: Sadock BJ, Sadock VA (eds), Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry 2007, ss.1329-1512.
18. Çetin M, Ceylan ME. Araştırma ve Klinik Uygulamada Biyolojik Psikiyatri Şizofreni-I 2005, ss. 621-643.
19. Andreasen NC, Black DW. Introductory Textbook of Psychiatry, 4. Baskı. DC American Psychiatric Pres. Washington 2006.
20. Ertuğrul A. Şizofreni etiyojisi. Türkiye Klinikleri Dergisi, Şizofreni Özel Sayısı 2005;1: 6-14.
21. Mc Guffin P, Owen MJ, Farmer AE. Genetic basis of schizophrenia. *Lancet* 1995;346:678-82.
22. Cardno A, Marshall E, Coid B, et al. Heritability estimates for psychotic disorders. The Maudsley twin psychosis series. *Arch Gen Psychiatry* 1999;56:162-8.
23. Harrison PJ, Owen MJ. Genes for schizophrenia: Recent findings and their pathophysiological implications. *Lancet* 2003;361: 417-9.
24. Levinson DF. Molecular genetics of schizophrenia: A review of the recent literature. *Curr Opin Psychiatry* 2003;16:157-70.
25. Van Os J, Marcelis M. The ecogenetics of schizophrenia. *Schizophr Res* 1998;32: 127-35.

26. Geddes JR, Verdoux H, Takei N, et al. Individual patient data meta analysis of the association between schizophrenia and abnormalities of pregnancy and labour. *Schizophrenia Bull* 1999;25: 413-23.
27. Mednick SA, Machon RA, Huttunen MO, et al. Adult schizophrenia following prenatal exposure to an influenza epidemic. *Arch Gen Psychiatry* 1988;45: 189-92.
28. Crow TJ, Done DJ. Prenatal influenza does not cause schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1992;161:390-3.
29. Cancro R, Lehmann H. Schizophrenia: Clinical Features. *Comprehensive Textbook of Psychiatry*. In Sadock BJ, Sadock VA (eds), Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2000.
30. Bruce ML, Takeuchi DT, Leaf PJ. Poverty and psychiatric status: Longitudinal evidence from the New Haven epidemiological catchment area study. *Arch Gen Psychiatry* 1991;48: 470-4.
31. Fox JW. Social class, mental illness and social mobility: The social selection-drift hypothesis for serious mental illness. *J Health Soc Behav* 1990;31:344-353.
32. Wright IC, Rabe-Hesketh S, Woodruff PWR, et al. Metaanalysis of regional brain volumes in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2000;157: 16-25.
33. Abou-Saleh MT. Neuroimaging in psychiatry: An update. *J Psychosomatic Res* 2006;61: 289-293.
34. Harrison PJ. The neuropathology of schizophrenia. A critical review of the data and their interpretation. *Brain* 1999;122:593-624.
35. Wong AHCW, Van Tol HHM. Schizophrenia: From phenomenology to neurobiology. *Neurosci Biobehav Rev* 2003;27: 269-306.
36. Davis KL, Kahn RS, Ko G, et al. Dopamine in schizophrenia: A review and reconceptualization. *Am J Psychiatry* 1991;148:1474-86.
37. Kaplan HI, Sadock BJ. Şizofreni. Kaplan & Sadock Klinik Psikiyatri. Abay E (çeviri ED). Nobel Tıp Kitabevleri 2004, ss. 121-138.
38. Alin M, Murray R. Schizophrenia: A neurodevelopmental or neurodegenerative disorder? *Curr Opin Psychiatry* 2002;15: 9-15.
39. De Lisi LE. Regional brain volume change over the life time course of schizophrenia. *J Psychiatry Res* 1999;33(6):535-41.

40. Kane JM, Honigfeld G, Singer J. Meltzer HY and the Clozaril Collaborative Study Group. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic. *Arch Gen Psychiatry* 1988; 45(9):789- 796.
41. Kinon BJ, Kane JM, Johns C, et al. Treatment of neuroleptic-resistant schizophrenia relapse. *Psychopharmacology Bulletin* 1993; 29(2):309-314.
42. Barnes TRE, McEvedy CJB. Pharmacological treatment strategies in the nonresponsive schizophrenic patient. *Int Clin Psychopharmacol* 1996;11(2):67-71.
43. Physicians Desk Reference. Montvale, New York: Medical Economics Data Production Co; 2005.
44. Akdede B, Alptekin K. Tedaviye dirençli şizofreni, in: Alptekin K, Atbaşoğlu C. Şizofreni Tedavi Kılavuzu. Ankara: TPD-Bilimsel Çalışma Birimleri Dizisi-No:3; 2005. s.31.
45. Kane JM, Marder SR. Psychopharmacologic treatment of schizophrenia. *Schizophr Bull* 1993;19:113-128.
46. Dbcon LB, Lehman AF, Levine J. Conventional antipsychotic medication for schizophrenia. *Schizophr Bulletin* 1995;21:567-577.
47. Davis JM, Casper R. Antipsychotic drugs: clinical pharmacology and therapeutic use. *Drugs* 1977; 14: 260-282.
48. Lieberman JA, Loebel AD, Alvin JJr, et al. Duration of psychosis and outcome in first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1992;149:1183-88.
49. Meltzer HY, Rabinowitz J, Lee MA, et al. Age at onset and gender of schizophrenic patients in relation to neuroleptic resistance. *Am J Psychiatry* 1997;154:475-482.
50. Pickar D, Owen RR, Litman RE, et al. Clinical and biological response to clozapine in patients with schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1992;49:345-353.
51. Stern RG, Kahn RS, Davidson M. Predictors of response to neuroleptic treatment in schizophrenia. *Psychiatr Clin North Am* 1993;16: 313-338.
52. Bilder RM, Wu H, Chakos MH, et al. Cerebral morphometry and clozapine treatment in schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 1994;55: 53-56.
53. Van Kammen DP, Schooler N. Are biochemical markers for treatment-resistant schizophrenia state dependent or trait? *Clin Neuropharmacology* 1990;13:516-528.
54. Meltzer HY. Treatment-resistant schizophrenia the role of clozapine. *Curr Med Res Opin* 1997;14:1-20.

55. Wolkin A, Barouche F, Wolf AP. Dopamine blockade and clinical response: evidence for two biological subgroups of schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 1994;55: 53-56.
56. Deutch AY. Identification of the neural systems subserving the actions of clozapine: clues from immediate-early gene expression. *J Clin Psychiatr* 1994; 55: 37-42.
57. Pickar D, Owen RR, Litman RE, et al. Predictors of clozapine response in schizophrenia. *J Clin Psychiatr* 1994;55:129-132.
58. Robertson GS, Fibiger HC. Neuroleptics increase c-fos expression in the forebrain: contrasting effects of haloperidol and clozapine. *Neuroscience* 1992; 46: 315-328.
59. Meltzer HY, Kostakoglu E. Treatment Resistant Schizophrenia. *Comprehensive of Schizophrenia*. London: Martin Dunitz Press; 2000;4:181-203.
60. Sramek JJ, Cutler NR, Kurtz NM, et al. Phase I clinical development and finding the dose: the role of the bridging study. *Optimizing the development of antipsychotic drugs*. John Wiley and Sons 1997:101-126.
61. Naber D, Holzbach R, Perro C. Clinical management of clozapine patient in relation to efficacy and side-effects. *Br J Psychiatry* 1992;160: 54-59.
62. Van Kammen DP, Marder SR. Clozapine. *Comprehensive Textbook of Psychiatry*, HI Kaplan, BJ Sadock (Ed), 2. Cilt, 6. Baskı, Baltimore, Williams & Wilkins, 1995 ss.1979-1987.
63. Perry PJ, Miller DD, Arndt SV, et al. Clozapine and norclozapine plasma concentrations and clinical response of treatment- refractory schizophrenic patients. *Am J Psychiatry* 1991;148: 231-235.
64. Breier A, Buchanan RW, Kirkpatrick B et al. Effects of clozapine on negative symptoms in outpatients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1994;151: 20-26.
65. Breier A, Buchanan RW, Irish D et al. Clozapine treatment of outpatients with schizophrenia: Soutcome and longterm response patterns. *Hosp Community Psychiatry* 1993;44: 1145-49.
66. Suppes T, McElroy SL, Gilbert J, et al. Clozapine in the treatment of dysforic mania. *Biol Psychiatry*, 1992;32:270-80.
67. Meltzer HY, Clozapine: Is another view valid. *Am J Psychiatry* 1995;152: 821-825.

68. Remington G, Kapur S. Atypical antipsychotics: are some more atypical than others? *Psychopharmacology* 2000;148:3-15.
69. Volavka J, Czobor P, Nolan K, et al. Overt aggression and psychotic symptoms in patients with schizophrenia treated with clozapine, olanzapine, risperidone, or haloperidol. *J Clin Psychopharmacol* 2004; 24: 225-28.
70. Lindenmayer JP, Czobor P, Volavka J, et al. Effects of atypical antipsychotics on the syndromal profile in treatment-resistant schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2004; 65: 551-56.
71. Volavka J, Czobor P, Sheitman B, et al. Clozapine, olanzapine, risperidone, and haloperidol in the treatment of patients with chronic schizophrenia and schizoaffective disorder. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 255-62.
72. Howanitz E, Pardo M, Smelson DA, et al. The efficacy and safety of clozapine versus chlorpromazine in geriatric schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 1999;60:41-4.
73. Lieberman JA, Phillips M, Gu H, et al. Atypical and conventional antipsychotic drugs in treatment-naïve first-episode schizophrenia: a 52-week randomized trial of clozapine vs chlorpromazine. *Neuropsychopharmacology* 2003; 28: 995-1003.
74. Chakos M, Lieberman J, Hoffman E, et al. Effectiveness of second-generation antipsychotics in patients with treatment-resistant schizophrenia: a review and meta-analysis of randomized trials. *Am J Psychiatry* 2001;158:518-26.
75. Tollefson GD, Birkett MA, Kiesler GM. Wood AJ; Lilly Resistant Schizophrenia Study Group. Double-blind comparison of olanzapine versus clozapine in schizophrenic patients clinically eligible for treatment with clozapine. *Biol Psychiatry* 2001; 49: 52-63.
76. Klierer E, Lehmann E, Kinzler E. Randomized, double-blind, controlled trial of risperidone versus clozapine in patients with chronic schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 1995; 15: 45-51.
77. Mamo DC. Managing suicidality in schizophrenia. *Can J Psychiatry*. 2007;52: 59-80.
78. Akdeniz F, Noyan MA. Elektrokonvulsif tedavinin diğer endikasyonları. *Ege Psikiyatri Sürekli Yayınları: Elektrokonvulsif Tedavi*. 3.Cilt, 2.Sayı, 1998, 279-284.

79. Oral ET. Duygudurum bozukluklarında EKT: endikasyonlar ve etkinlik. Ege Psikiyatri Sürekli Yayınları: Elektrokonvulsif Tedavi. 3.Cilt, 2.Sayı, 1998: 265-271.
80. Özkan T. Psikiyatride Biyolojik Tedavi. Nobel Tıp Kitapevi, İstanbul,1989, 236-255
81. Evlice Ş, Evlice YE. Elektrokonvulsif tedavinin bos-glikoz düzeyi üzerine etkileri. Çukurova Univ Tıp Fak Derg 1988;13: 301-305.
82. Öztürkoğlu M. Elektrokonvulsif tedavinin antidepresan etkinliği ve yan etkileri. Uzmanlık tezi, Çukurova Univ Tıp Fak, Adana, 1993.
83. Cimilli C. Elektrokonvulsif tedavi: Tarihsel gelişim ve günümüzdeki durum. Ege Psikiyatri Sürekli Yayınları: Elektrokonvulsif Tedavi. 3.Cilt, 2.Sayı, 1998: 257-264
84. Salzman C. The use of ECT in the treatment of schizophrenia. Am J Psychiatry 1980;137:1032-41.
85. Soygür H, Arda B. Elektrokonvulsif tedavi: etik sorunlar ışığında genel bir değerlendirme. T Klin Tıbbi Etik 1996;4;28-33
86. Frey R, Schreinzer D, Heiden A, et al. Use of electroconvulsive therapy in psychiatry. Nervenarzt 2001;2: 661-676.
87. Ding Z, White PF. Anesthesia for electroconvulsive therapy. Anesth Analg, 2002; 94: 1351-64.
88. Simpson KH, Lynch L. Anaesthesia and electroconvulsive therapy. Anaesthesia 1998; 53: 615-617.
89. Benkelfat C. Biochemical effects of electroconvulsive therapy. Encephale 1988;14: 273-275.
90. Sadock BJ, Sadock V. Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry. Aydın H, Bozkurt A 8. Baskı, 2007, Cilt 2: ss 1329-1512.
91. Abrams R. Electroconvulsive Therapy. 4th edition. Oxford, Oxford University Press, 2002.
92. Rezaki M. Elektrokonvulsif tedavinin etki mekanizması üzerine bulgu ve görüşler. Türk Psikiyatri Dergisi 1991;2: 109-112.
93. Papakostas Y, Fink M, Lee J, et al. Neuroendocrine measures in psychiatric patients: course and outcome with ECT. Psychiatr Res 1981;4:55-64.

94. Papakostas Y, Markianos M, Papadimitriou G, et al. Prolactin response induced by ECT and TRH. *Br J Psychiatry* 1986;148: 721-728.
95. Papakostas Y, Markianos M, Papadimitriou G, et al. Repeated electroconvulsive stimulation impairs synaptic plasticity in the dentate gyrus in vivo but has no effect in CA1 in vitro. *Neurosci* 1996;213: 177-180.
96. Stewart C, Jeffery K. LTP-like synaptic efficacy changes following electroconvulsive stimulation. *Neuroreport* 1994;5: 1041-44.
97. Stewart C, Reid I. Electroconvulsive stimulation and synaptic plasticity in the rat. *Brain Res* 1993;620:139-41.
98. Stewart C. Repeated ECS and fluoxetine have equivalent effects on hippocampal synaptic plasticity. *Psychopharmacology* 2000;148:217-223.
99. Vaidya VA, Siuciak JA, Du F. Hippocampal mossy fiber sprouting induced by chronic electroconvulsive seizures. *Neuroscience* 1999;89: 157-166.
100. Papakostas Y, Markianos M, Stefanis C. Methysergide reduces the prolactin response to ECT. *Biol Psychiatry* 1988;24: 465-8.
101. Papakostas Y, Stefanis C, Markianos M, et al. Electrode placement and prolactin response to electroconvulsive therapy. *Convuls Ther* 1986;2: 99-107.
102. Papakostas YG, Stefanis CS, Markianos M, et al. Naloxone fails to block ECT induced prolactin increase. *Biol Psychiatry* 1985;20: 1326-27.
103. Chanpattana W, Chakrabhand ML, Buppanharun W, et al. Effects of stimulus intensity on the efficacy of bilateral ECT in schizophrenia: A preliminary study. *Biol Psychiatr* 2000;48: 222-228.
104. Özsan HH. Elektrokonvülsif tedavi ve bellek. Çelikkol A (ed.). *Ege Psikiyatri Sürekli Yayınları: Elektrokonvülsif Tedavi. 3.Cilt, 2.Sayı, Ege Üniversitesi Basımevi, Bornova, İzmir, 1998; 329-332.*
105. Coffey CE, Lucke J, Weiner RD, et al. Seizure threshold in electroconvulsive therapy: the anticonvulsant effect of ECT. *Biol Psychiatry* 1995;37: 777-788.
106. Tomruk NB, Oral T. Elektrokonvülsif tedavinin klinik kullanımı: Bir gözden geçirme. *Anadolu Psikiyatri Dergisi* 2007;8: 302-309.
107. Friedberg J. Shock treatment, brain damage, and memory loss: A Neurological Perspective. *Am J Psychiatry* 1977;754:1010-14.
108. Lisanby SH, Bazil CW, Resor SR, et al. ECT in the treatment of status epilepticus. *J ECT* 2001;17: 210-215.

109. Thuppal M, Fink M. Electroconvulsive therapy and mental retardation. *J ECT* 1999;15: 140-9
110. Gil-Ad I, Dickerman Z, Amdusky S, et al. Diurnal rhythm of plasma beta endorphin, cortisol and growth hormone in schizophrenics as compared to control subjects. *Psychopharmacol* 1986;88: 496-9.
111. Christie JE, Whalley LJ, Dick H, et al. Raised plasma cortisol concentrations, a feature of drug-free psychotics and not specific for depression. *Br J Psychiatry* 1986;148: 58-65.
112. Privac N, Muck-Seler D, Jakovljevic M. Platelet 5-HT levels and hypothalamic-pituitary adrenal axis activity in schizophrenic patients with positive and negative symptoms. *Neuropsychobiology* 1997;36: 19-21.
113. Jeanrenaud B. Central nervous system and peripheral abnormalities: clues to the understanding of obesity. *Diabetologia* 1994; 892: 84-90.
114. Meador-Woodruff JH, Greden JF, Grunhaus L, et al. Plasma post-dexamethasone cortisol levels in schizoaffective disorder. *Psychiatry Res* 1988;26: 35-42.
115. Contreras F, Menchon JM, Urretavizcaya M, et al. Hormonal differences between psychotic and non-psychotic melancholic depression. *J Affect Disord* 2007;100: 65-73.
116. Cohrs S, Röher C, Jordan W, et al. The atypical antipsychotics olanzapine and quetiapine, but not haloperidol, reduce ACTH and cortisol secretion in healthy subjects. *Psychopharmacology* 2006;185: 11–18.
117. Zhang XY, Zhou DF, Cao LY, et al. Cortisol and cytokines in chronic and treatment-resistant patients with schizophrenia: association with psychopathology and response to antipsychotics. *Neuropsychopharmacology* 2005;30: 1532–38.
118. Oades RD, Schapker R. Serum gonadal steroid hormones in young schizophrenic patients. *Psychoneuroendocrinology* 1994;19: 373-385.
119. Strauss EB, Sands DE, Robinson AM. Use of dehydroepiandrosterone in psychiatric treatment. *BMJ* 1952;2: 64-6.
120. Ritsner M, Gibel A, Ram E, et al. Alterations in DHEA metabolism in schizophrenia: Two-month case-control study. *Eur Neuropsychopharmacol* 2006;16: 137-146.

121. Cardounel A, Regelson W, Kalimi M. Dehydroepiandrosterone protects hippocampal neurons against neurotoxin-induced cell death: mechanism of action. *Proc Soc Exp Biol Med* 1999;222:145-149.
122. Rupprecht R. Neuroactive steroids: mechanisms of action and neuropsychopharmacological properties. *Psychoneuroendocrinology* 2003;28: 139-68.
123. Van Broekhoven F, Verkes RJ. Neurosteroids in depression: A review. *Psychopharmacology* 2003;165: 97-110.
124. Yuuki N, Ida I, Oshima A, et al. HPA axis normalization, estimated by DEX/CRH test, but less alteration on cerebral glucose metabolism in depressed patients receiving ECT after medication treatment failures. *Acta Psychiatr Scand* 2005;112: 257–65.
125. Apéria B, Bergman H, Engelbrektson K, et al. Effects of ECT on neuropsychological function and circulating levels of ACTH, cortisol, prolactin, and TSH in patients with major depressive illness. *Acta Psychiatr Scand* 1985;72: 536-41.
126. Baghai TC, Michele F, Schule C et al. Plasma concentrations of neuroactive steroids before and after electroconvulsive therapy in majordepression. *Neuropsychopharmacology* 2005;30:1181-86.
127. Maayan R, Yagorowski Y, Grupper D, et al. Basal plasma dehydroepiandrosterone sulfate level: a possible predictor for response to electroconvulsive therapy in depressed psychotic inpatients. *Biol Psychiatry* 2000;48: 693-701.
128. O'Dell TJ, Hawkins RD, Kandel ER, et al. Test of the role of two diffusible substances in long-term potentiation: evidence for nitric oxide as a possible early retrograde Messenger. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991;88:11285-89.
129. Prast H, Philippu A. Nitric oxide as modulator of nruronal function. *Prog Neurobiol* 2001;64:51-68.
130. Goff DC, Cather C, Freudenreich O, et al. A placebo-controlled study of sildenafil effects on cognition in schizophrenia. *Psychopharmacol* 2008. DOI 10.1007/s00213-008-1278-5
131. Contestabile A. Regulation of transcription factors by nitric oxide in neurons and in neural-derived tumor cells. *Prog Neurobiol* 2008;84: 317-28.

132. Rosen Y, Reznik I, Sluvis A, et al. The significance of the nitric oxide in electroconvulsive therapy: a proposed neurophysiological mechanism. *Med Hypotheses* 2003;60: 424-9.
133. Black MD, Selk DE, Hitchcock JM, et al. On the effect of neonatal nitric oxide synthase inhibition in rats: a potential neurodevelopmental model of schizophrenia. *Neuropharmacology* 1999;38:1299-306.
134. Black MD, Simmonds J, Senyah Y, et al. Neonatal nitric oxide synthase inhibition; social interaction deficits in adulthood and reversal by antipsychotic drugs. *Neuropharmacology* 2002;42: 414-20.
135. Perez-Neri I, Ramirez-Bermudez J, Montes S, et al. Possible mechanisms of neurodegeneration in schizophrenia. *Neurochem Res* 2006;31:1279-94.
136. Das I, Khan NS, Puri BK, et al. Elevated platelet calcium mobilization and nitric oxide synthase activity may reflect abnormalities in schizophrenic brain. *Biochem Biophys Res Commun* 1995;212: 375-80.
137. Zoroglu SS, Yurekli M, Meram I, et al. Pathophysiological role of nitric oxide and adrenomedullin in autism. *Cell Biochem Funct* 2003;21:55-60.
138. Dieperink E, Willenbring M, Ho SB. Neuropsychiatric symptoms associated with hepatitis C and interferon alpha: a review. *Am J Psychiatry* 2000;157: 867-76.
139. Suzuki E, Nakaki T, Nakamura M, et al. Plasma nitrate levels in deficit vs. nondeficit forms of schizophrenia. *J Psychiatry Clin Neurosci* 2003;28:288-92.
140. Suzuki E, Yoshida Y, Shibuya A, et al. Nitric oxide involvement in depression during interferon-alpha therapy. *Int J Neuropsychopharmacol* 2003;6:415-19
141. Hou Y, Wu CF, Yang JY, et al. Effects of clozapine, olanzapine and haloperidol on nitric oxide production by lipopolysaccharide-activated N9 cells. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2006;30:1523-8.
142. Bian Q, Kato T, Monji A, et al. The effect of atypical antipsychotics, perospirone, ziprasidone and quetiapine on microglial activation induced by interferon. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2008;32: 42-48.
143. Taneli F, Pirildar S, Akdeniz F, et al. Serum Nitric Oxide Metabolite Levels and the Effect of Antipsychotic Therapy in Schizophrenia. *Arch Med Res* 2004;35: 401-05.
144. Yao JK, Leonard S, Reddy RD. Increased nitric oxide radicals in postmortem brain from patients with schizophrenia. *Schizophr Bull* 2004;30: 923-34.

145. Srivastava N, Barthwal MK, Dalal PK, et al. Nitrite content and antioxidant enzyme levels in the blood of schizophrenic patients. *Psychopharmacology* 2001;158:140–45.
146. Ramirez J, Garnica R, Boll MC, et al. Low concentration of nitrite and nitrate in the cerebrospinal fluid from schizophrenic patients: a pilot study. *Schizophr Res* 2004;68: 357–61.
147. Lee BH, Kim YK. Reduced plasma nitric oxide metabolites before and after antipsychotic treatment in patients with schizophrenia compared to controls. *Schizophr Res* 2008;104: 36–43.
148. Overall JE, Graham DR. The brief psychiatric rating scale. *Psychol Rep* 1962;10:799-812.
149. Andreasen NC. Methods for assessing positive and negative symptoms. *Mod Probl Pharmacopsychiatry* 1990;24:73-88.
150. Erkoç Ş, Arkanoc O, Ataklı C, ve arkadaşları. Pozitif semptomları değerlendirme ölçeğinin güvenilirliği ve geçerliliği. *Düşünen Adam* 1991;4:20-24.
151. Erkoç Ş, Arkanoc O, Ataklı C ve arkadaşları. Negatif semptomları değerlendirme ölçeğinin güvenilirliği ve geçerliliği. *Düşünen Adam* 1991;4:16-19.
152. Addington D, Addington J, Maticha-Tyndale E, Joyce J. Reliability and validity of a depression rating scale for schizophrenics. *Schizophr Res* 1992;6:201-208.
153. Aydemir Ö, Esen Danacı A, Deveci A. Calgary şizofrenide depresyon ölçeğinin Türkçe versiyonunun güvenilirliği ve geçerliliği. *Nöropsikiyatri Arşivi* 2000;37:82-86.
154. Guy W. Department of Health and Human Services Publication. *Assessment Manual for Psychopharmacology*. Rockville 1976, pp.218–22.
155. Choinard G, Ross- Choinard A. *Extrapyramidal sympyom rating scale*. Montreal, the Authors, 1984.
156. Meltzer HY: Multiple - outcome criteria in schizophrenia: an overview of outcome with clozapine. *Eu Psychiatry* 1995;10:19-25.
157. Meltzer HY, Bastani B, Kwon KY, et al. A prospective study of clozapine in treatment resistant schizophrenic patients. *Psychopharmacology* 1989;99: 68-72.
158. Thompson PA, Meltzer HY. Positive, negative, and disorganisation factors from the Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia and the Present State Examination. *Br J Psychiatry* 1993;163: 344-51.

159. Ceylan ME. Biyolojik psikiyatri, 1. cilt, şizofreni, İstanbul, 1993.
160. Meltzer HY. Clozapine: clinical advantages and biological mechanisms. Schizophrenia: scientific progres international congress on schizophrenia, Bethesda, 1987.
161. Meltzer HY. The mechanism of action of novel antipsychotic drugs. Schizophr Bull 1991;17: 263-87.
162. Toll T. Symposium molecular biology of the dopamine system: Heterojeneity of the dopamine receptors. Neuroscience 1991;4: 34-45.
163. Lieberman JA. Understanding the mechanism of action of atypical antipsychotic drugs. Br J Psychiatry 1993;22: 7-18.
164. Meltzer HY, Sommers AA, Luchins DJ. The effect of neuroleptics and other psychotropic drugs on negative symptoms in schizophrenia. J Clin Psychopharmacol 1986;6: 329-38.
165. Dragan B, Slavica M, Djukic Dejanovic, et al. Effectiveness of clozapine, haloperidol and chlorpromazine in schizophrenia during a five year period. Arq Neuropsiquiatr 2009;67: 195-202
166. Raguraman E. Tedaviye dirençli şizofrenide klozapinin etkinliği. Psychopharmacology, 1987;6: 477-384.
167. Meltzer HY, Alphs L, Green, A. Clozapine treatment for suicidality in schizophrenia: International suicide prevention trial. Arch Gen Psychiatry 2003;60: 82-91.
168. Stahl SM. Symptoms and circuits, part 3: schizophrenia. J Clin Psychiatry 2004;65: 8-9.
169. Zhang W, Perry KW, Wong DT, et al. Synergistic effects of olanzapine and other antipsychotic agents in combination with fluoxetine on norepinephrine and dopamine release in rat prefrontal cortex. Neuropsychopharmacology 2000;23: 250-62
170. Matz R, Rick W, Thompson H, et al. Clozapine a potential antipsychotic agent without extrapyramidal manifestations. Curr Ther Res 1974;16: 687-695.
171. Povlsen UJ, Noring U, Fog R, et al. Tolerability and therapeutic effect of clozapine a retrospective investigation of 216 patients treated with clozapine for up to twelve years. Acta Psychiatry Scand 1985;71: 176-185.

172. Claghorn J, Honigfeld G, Abuzzahab FS. The risks and benefits of clozapine versus chlorpromazine. *J Clin Psychopharmacol* 1987;7: 377-384.
173. Van Putten T, Wirshing WC, Marder SR. Tardive Meige syndrome responsive to clozapine. *J Clin Psychopharmacol* 1990;10: 381-382.
174. Benatov R, Srota P, Megged S. Neuroleptic resistant schizophrenia treated with clozapine and ECT. *Convulsive Ther* 1996;12: 117-121.
175. Cardwell BA, Nakkai B. Seizure activity in combined clozapine and ECT a retrospective view. *Convulsive Ther* 1995;11: 110-113.
176. Kales HC, Dequardo JR, Tandon R. Combined electroconvulsive therapy and clozapine intreatment-resistant schizophrenia. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiat* 1999;23: 547-556.
177. Kho KH, Blansjaar BA, Vries S, et al. Electroconvulsive therapy for the treatment of clozapine nonresponders suffering from schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2004; 254: 372–379
178. James DV, Gray NS. Elective combined electroconvulsive and clozapine therapy. *Int Clin Psychopharmacol* 1999;14: 69-72.
179. Jacob KS, Kurian S, Tharyan P. Combination of ECT and clozapine in drug-resistant schizophrenia. *Indian J Psychiatry* 2005;47: 245.
180. Kupchik M, Spivak B, Mester R, et al. Combined electroconvulsive-clozapine therapy. *Clin Neuropsychopharmacology* 2000;23:14-16.
181. Gazdağ G, Koçsis N, Tonla J. The augmentation of clozapine treatment with electroconvulsive therapy. *Idegyogy* 2006; 59: 261-267.
182. Masoudzadeh A, Khalilian AR. Comparative study of clozapine, electroshock and the combination of ECT with clozapine in treatment-resistant schizophrenic patients. *Pak J Biol Sci* 2007; 10: 4287-4290.
183. Waddington JL, Youseff HA, Kinsella A. Mortality in schizophrenia. Antipsychotic polypharmacy and absence of adjunctive anticholinergic over the course of a 10-year prospective study. *Br J Psychiatry* 1998; 173: 325-329.
184. Neto JH, Elkis H. Clinical aspects of super-refractory schizophrenia: a 6-month cohort observational study. *Rev Bras Psiquiatr* 2007;29(3):228-32.
185. Chanpattana W, Chakrabhand ML, Sackeim HA, et al. Continuation ECT in treatment-resistant schizophrenia: a controlled study. *J ECT* 1999;15: 178-92.

186. Anıl AE, Turgut İT, Rezaki M, ve ark. Klozapin tedavisini güçlendirme: bir gözden geçirme. *Türk Psikiyatri Dergisi* 2002; 13: 65-77.
187. Lotte N, Birkenhager K. The Efficacy of ultrabrief-pulse (0.25 millisecond) versus brief-pulse (0.50 millisecond) bilateral electroconvulsive therapy in major depression. *J ECT*: 25 March 2010.
188. Loo CK, Sainsbury K, Sheehan P, et al. A comparison of RUL ultrabrief pulse (0.3 ms) ECT and standard unilateral ECT. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2008;11: 883-890.
189. Little JD, Munday J, Atkins MR, et al. Does electrode placement predict time to rehospitalization? *J ECT* 2004;20: 213-218.
190. Douyon R, Serby M, Klutchko B, et al. ECT and Parkinson's disease revisited: a “naturalistic” study. *Am J Psychiatry* 1989;146: 1451-55.
191. Meltzer HY. Clinical studies on the mechanism of action of clozapine: the dopamine–serotonin hypothesis of schizophrenia. *Psychopharmacology* 1989;99: 18–27
192. Hatzimanolis J, Lykouras L, Markianos M, et al. Neurochemical variables in schizophrenic patients during switching from neuroleptics to clozapine. *Prog Neuro- Psychopharmacol Biol Psychiatry* 1998;22: 1077–85
193. Markianos M, Hatzimanolis J, Lykouras L. Switch from neuroleptics to clozapine does not influence pituitary–gonadal axis hormone levels in male schizophrenic patients. *Eur Neuropsychopharmacol* 1999;9: 533–536.
194. Tandon R, Mazzara, De Quardo J. Dexamethason suppression test in schizophrenia: relationship to semptomatology and outcome. *Biol Psychiatry* 1999;29: 953-964.
195. Walder DJ, Walker EF, Lewine RJ. Cognitive functioning, cortisol release, and symptom severity in patients with schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2000;48: 1121–32.
196. Kaneko M, Yokoyama F, Hoshino Y, et al. Hypothalamic pituitary adrenal axis function in chronic schizophrenia: association with clinical features. *Neuropsychobiology* 1992; 25: 1– 7.
197. Yasuhiro K, Akira F, Tetsuro O. The hypothalamic pituitary adrenal axis in chronic schizophrenic patients long-term treated with neuroleptics. *Neuro- Psychopharmacol Biol Psychiat* 2002;26: 935– 938.

198. Whalley LJ, Eagles JM, Bowler GM, et al. Selective effects of ECT on hypothalamic-pituitary activity. *Psychol Med* 1987;17: 319-328.
199. Yuuki N, Oshima A, Kumano H. HPA axis normalization, estimated by DEX/CRH test, but less alteration on cerebral glucose metabolism in depressed patients receiving ECT after medication treatment failures. *Acta Psychiatr Scand* 2005; 112: 257–265.
200. Eşel E, Baştürk M, Kula M ve ark. Effects of electroconvulsive therapy on pituitary hormones in depressed patients. *Bull Clin Psychopharmacol* 2003;13: 109-117.
201. Eşel E. Depresyondaki nöroendokrinolojik bulgular. *Klinik Psikiyatri Dergisi* 2002; Ek 4: 35-50.
202. Werstiuk ES, Coote M, Griffith L, et al. Effects of electroconvulsive therapy on peripheral adrenoceptors, plasma, noradrenaline, MHPG and cortisol in depressed patients. *Br J Psychiatry* 1996;169: 758-765.
203. Özsoy S, Eşel E, Hacımusalar Y, ve ark. Major depresif bozukluğu olan hastalarda elektrokonvulsif tedavinin nöroaktif steroidler üzerine akut ve uzun süreli etkisi. *Türk Psikiyatri Dergisi* 2008; 19: 341-348.
204. Nibuya M, Nestler EJ, Duman RS. Chronic antidepressant administration increases the expression of cAMP Response Element Binding Protein (CREB) in rat hippocampus, *J Neurosci* 16: 2365–72.
205. Kamil R, Joffe RT. Neuroendocrine testing in electroconvulsive therapy. *Psychiatr Clin North Am* 1991; 14: 961-970.
206. Maayan R, Yagorowski Y, Grupper D, et al. Basal plasma dehydroepiandrosterone sulfate level: a possible predictor for response to electroconvulsive therapy in depressed psychotic inpatients. *Biol Psychiatry* 2000;48: 693-701.
207. Lee BH, Kim YK. Reduced plasma nitric oxide metabolites before and after antipsychotic treatment in patients with schizophrenia compared to controls. *Schizophr Res* 2008;104: 36–43.
208. Srivastava N, Barthwal MK, Dalal PK, et al. Nitrite content and antioxidant enzyme levels in the blood of schizophrenic patients. *Psychopharmacology* 2001;158: 140–45.

209. Akbarian S, Bunney WE, Potkin SG, et al. Altered distribution of nicotinamideadenine dinucleotide phosphate-diaphorase cells in frontal lobe of schizophrenics implies disturbances of cortical development. *Arc Gen Psychiatry* 1993;50: 169-177.
210. Lauer M, Johannes S, Fritzen S. Morphological abnormalities in nitric-oxide-synthase-positive striatal interneurons of schizophrenic patients. *Neuropsychobiol* 2005;52: 111-117.
211. Xing G, Chavko M, Zhang L X. Decreased calcium dependent constitutive nitric oxide synthase (cNOS) activity in prefrontal cortex in schizophrenia and depression. *Schizophrenia Res* 2002;58: 21-30.
212. Andreasen NC, Reza K, Alliger R, et al. Hypofrontality in neuroleptic-naive patients and in patients with chronic schizophrenia. assessment with xenon 133 and single-photon emission computed tomography and the tower of london. *Arch Gen Psychiatry* 1992;49:943-958.
213. Lewis DA, Levitt P. Schizophrenia as a disorder of neurodevelopment. *Ann Rev Neurosci* 2002;25:409-432.
214. Prast H, Philippu A. Nitric oxide as modulator of neuronal function. *Prog Neurobiol* 2001;64: 51-68.
215. Goff DC, Cather C, Freudenreich O, et al. A placebo-controlled study of sildenafil effects on cognition in schizophrenia. *Psychopharmacology* 2009;202:411-7.
216. Contestabile Antonio. Regulation of transcription factors by nitric oxide in neurons and in neural-derived tumor cells. *Prog in Neurobiol* 2008;84: 317-28.
217. Akyol Ö, Herken H, Uz E, ve ark. The indices of endogenous oxidative processes in plasma from schizophrenic patients. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiat* 2002;26: 995-1005.
218. Herken H, Uz E, Özyurt H. Red blood cell nitric oxide levels in patients with schizophrenia. *Schizophr Res* 2001;52: 289-290.
219. Eşsizoglu A, Yıldırım A. Ruhsal bozuklukların psikobiyolojisinde nitrik oksit. *Dicle Tıp Dergisi*, 2009;36;67-74.
220. Roman A, Nalepa I. Effect of repeated administration of paroxetine and electroconvulsive shock on the proliferative response of lymphocytes and the synthesis of nitric oxide by macrophages in rats. *J ECT* 2005;21:111-7.

221. Hoekstra R, Broek WW, Fekkes D, et al. Effect of electroconvulsive therapy on bipterin and large neutral amino acids in severe, medication-resistant depression. *Psychiatry Res* 2001;103: 115–23.
222. Jopek R, Kata M, Nowak G. The activity of rat brain nitric oxide synthase following chronic antidepressant treatment. *Acta Pol Pharm* 1999;56: 307-10.
223. Navarro V, Gasto C, Lomena F, et al. Frontal cerebral perfusion after antidepressant drug treatment versus ECT in elderly patients with major depression: a 12-month follow-up control study. *J Clin Psychiatry* 2004;65:656–61.
224. Stewart CA, Davies SN. Repeated electroconvulsive stimulation impairs synaptic plasticity in the dentate gyrus in vivo but has no effect in CA1 in vitro. *Neurosci* 1996;213:177–180.
225. Vaidya VA, Siuciak JA, Du F. Hippocampal mossy fiber sprouting induced by chronic electroconvulsive seizures. *Neuroscience* 1999;89:157–166.

EKLER

EKLER

Ek 1.

Şizofreni Tanı Ölçütleri (DSM-IV-TR)

A. Karakteristik semptomlar: Bir aylık bir dönem boyunca (başarıyla tedavi edilmişse daha kısa bir süre). bu sürenin önemli bir kesiminde aşağıdakilerden ikisinin (ya da daha fazlasının) bulunması:

1. Hezeyanlar (sannılar)
2. Halüsinasyonlar (varsanılar)
3. Dezorganize konuşma
4. İleri derecede dezorganize ya da katatonik davranış
5. Negatif semptomlar (affektif donukluk, aloji ya da avolisyon)

Not: Sannılar bizar ise ya da varsanılar kişinin davranış ya da düşünceleri üzerine sürekli yorum yapmakta olan seslerden ya da daha fazla sesin birbiriyle konuşmasından oluşuyorsa A Tanı ölçütlerinden sadece bir semptomun bulunması yeterlidir.

B. Toplumsal/mesleki işlev bozukluğu: İş, kişilerarası ilişkiler ya da kendine bakım gibi önemli işlevsellik alanlarından bir ya da birden fazlası, bu bozukluğun başlangıcından önce erişilen düzeyin belirgin olarak altında kalmıştır (başlangıcı çocukluk ya da ergenlik dönemine uzanıyorsa, kişiler arası ilişkilerde, eğitimle ilgili ya da mesleki başarıda beklenen düzeye erişilememiştir).

C. Süre: Bu bozukluğun süre giden belirtileri en az 6 ay süreyle kalıcı olur. Bu 6 aylık süre, en az bir ay süreyle (başarıyla tedavi edilmişse daha kısa bir süre) A Tanı ölçütünü karşılayan semptomları kapsamalıdır; prodromal ya da rezidüel semptomların bulunduğu dönemleri kapsayabilir. Bu bozukluğun belirtileri, prodromal ya da rezidüel dönemlerde, sadece negatif semptomlarla ya da A Tanı ölçütünde sıralanan iki ya da daha fazla semptomun daha hafif biçimleriyle (örneğin; acayip inanışlar, olağandışı algısal yaşantılar) kendilerini gösterebilir.

D. Şizoaffektif bozukluğun ve duygudurum bozukluğunun dışlanması: Şizoaffektif bozukluk ve psikotik özellikler gösteren duygudurum bozukluğu dışlanmıştır, çünkü ya (1) aktif-evre semptomları ile birlikte aynı zamanda majör depresif, manik ya da mikst epizodlar ortaya çıkmamıştır ya da (2) aktif-evre semptomları sırasında duygudurum epizodları ortaya

çıkıyorsa bile bunların toplam süresi aktif ve rezidüel dönemlerin süresine göre daha kısa olmuştur.

E. Madde kullanımının/genel tıbbi durumun dışlanması: Bu bozukluk bir maddenin (örneğin; kötüye kullanılabilen bir ilaç) doğrudan fizyolojik etkilerine ya da genel tıbbi bir duruma bağlı olarak ortaya çıkmamıştır.

F. Yaygın bir gelişimsel bozuklukla olan ilişkisi: Otistik bozukluk ya da diğer bir yaygın gelişimsel bozukluk öyküsü varsa bunlara ek olarak en az bir ay süreyle (başarıyla tedavi edilmişse daha kısa bir süre) belfirgin sanrı ya da varsanılar da varsa şizofreni ek tanısı konabilir.

EK 2

Kane'nin Tedaviye Dirençli Şizofreni Kriterleri

1. Israrlı pozitif psikotik semptomlar,
2. Mevcut hastalık tablosunun en azından orta derecede ağır olması: 18 maddeli BPRS'de toplam 45 ya da daha yüksek puan alınması ve CGI puanının 4 ya da daha yüksek olması,
3. Hastalığın inatçı ve ısrarlı olması: Son 5 yıl içerisinde hiç bir dönemde sosyal ve mesleki işlevselliğinin iyi olmaması,

KISA PSİKİYATRİK DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ

0=yok, 1=çok hafif, 2=hafif, 3=orta, 4=orta-şiddetli, 5=şiddetli, 6=aşırı derecede şiddetli

1. SOMATİK UĞRAŞLAR: Beden sağlığıyla uğraşma, fiziki hastalıktan korkma, hipokondriyazis	0	1	2	3	4	5	6
2. ANKSİYETE: Hal veya gelecek için aşırı endişe, korku	0	1	2	3	4	5	6
3. DUYGUSAL İÇE KAPANMA: Spontan interaksyonun kaybı, izolasyon, kişiler arası ilişkilerde yetersizlik	0	1	2	3	4	5	6
4. DÜŞÜNCE ÇÖZÜLMESİ: Konfü, kopuk, bağlantısız, dezorganize düşünce süreçleri	0	1	2	3	4	5	6
5. SUÇLULUK DUYGULARI: Kendini suçlama, utanma, geçmişteki davranışlardan pişmanlık duyma	0	1	2	3	4	5	6
6. GERGİNLİK: Sınırlılık, aşırı hareketlilik, gerginliğin fizik ve motor belirtileri	0	1	2	3	4	5	6
7. MANİYERİZM VE POSTÜR: Tuhaf, acayip, doğal olmayan motor davranış (tikler dışında)	0	1	2	3	4	5	6
8. GRANDİYOZİTE: Kendisi hakkında abartmalı düşünceler, gurur, olağan dışı güç ve yeteneğe sahip olduğu inancı	0	1	2	3	4	5	6
9. DEPRESSİF DUYGUDURUM: Elem, keder, umutsuzluk, kötümserlik	0	1	2	3	4	5	6
10. DÜŞMANCA DAVRANIŞ: Başkalarına karşı düşmanlık, kavgacılık, nefret	0	1	2	3	4	5	6
11. KUŞKUCULUK: Güvensizlik, başkalarının kasıtlı olarak kötülük yapacağına inanma	0	1	2	3	4	5	6
12. HALLÜSİNATUVAR DAVRANIŞ: Normal dışı, uyarıcı olmaksızın algılama	0	1	2	3	4	5	6
13. MOTOR YAVAŞLAMA: Yavaşlanış, zayıflama hareket veya konuşma, beden kuvvetinde azalma	0	1	2	3	4	5	6
14. İŞBİRLİĞİ KURMAMA: Direnç, temkinlilik, otoriteyi reddetme	0	1	2	3	4	5	6
15. OLAGAN DIŞI DÜŞÜNCELER: Olağan dışı, garip, tuhaf, acayip düşünce kavramı	0	1	2	3	4	5	6
16. DUYGUSAL KÜNTLÜK: Azalmış duygusal ton, duyguların normal şiddetinde azalma	0	1	2	3	4	5	6
17. TAŞKINLIK: Artmış emosyonel ton, ajitasyon, tepkiselikte artma	0	1	2	3	4	5	6
18. DEZORYANTASYON: Konfüzyon veya kişi, yer, zamana ait çağrışımların kaybı	0	1	2	3	4	5	6

ÖLÇEĞİN TOPLAM SKORU ()

EK 4

POZİTİF BELİRTİLERİ DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ

0=Yok 1=Şüpheli 2=Hafif 3=Orta 4=Belirgin 5=Şiddetli

VARSANILAR

1. İşitsel varsanılar	0	1	2	3	4	5
2. Yorum yapan sesler	0	1	2	3	4	5
3. Aralarında konuşan sesler	0	1	2	3	4	5
4. Somatik ya da dokunsal varsanılar	0	1	2	3	4	5
5. Koku varsanıları	0	1	2	3	4	5
6. Görsel varsanılar	0	1	2	3	4	5
7. Global olarak varsanılar	0	1	2	3	4	5
Altölçek toplam	()					

SANRILAR

8. Kötülük görme sanrıları	0	1	2	3	4	5
9. Kıskançlık sanrıları	0	1	2	3	4	5
10. Suçluluk ya da günahkârlık sanrıları	0	1	2	3	4	5
11. Büyüklük sanrıları	0	1	2	3	4	5
12. Dinsel sanrılar	0	1	2	3	4	5
13. Somatik sanrılar	0	1	2	3	4	5
14. Referans sanrıları	0	1	2	3	4	5
15. Kontrol edilme sanrıları	0	1	2	3	4	5
16. Düşünce okunması sanrıları	0	1	2	3	4	5
17. Düşünce yayınlanması	0	1	2	3	4	5
18. Düşünce sokulması	0	1	2	3	4	5
19. Düşünce çekilmesi	0	1	2	3	4	5
20. Global olarak sanrılar	0	1	2	3	4	5
Altölçek Toplam	()					

GARİP DAVRANIŞ

21. Giyim ve görünüm	0	1	2	3	4	5
22. Toplumsal ve cinsekdavranış	0	1	2	3	4	5
23. Saldırgan ve taşkın davranış	0	1	2	3	4	5
24. Yineleyici ya da stereotipik davranış	0	1	2	3	4	5
25. Global olarak garip davranış	0	1	2	3	4	5
Altölçek Toplam ()						

POZİTİF YAPISAL DÜŞÜNCE BOZUKLUĞU

26. Raydan çıkma	0	1	2	3	4	5
27. Teğetsellik	0	1	2	3	4	5
28. Enkoherans	0	1	2	3	4	5
29. Mantıksızlık	0	1	2	4	5	6
30. Çevresel konuşma	0	1	2	3	4	5
31. Baskılı konuşma	0	1	2	3	4	5
32. Çelinebilir konuşma	0	1	2	3	4	5
33. Klang çağırışım	0	1	2	3	4	5
34. Global olarak yapısal düşünce bozukluğu	0	1	2	3	4	5
Altölçek Toplam ()						

UYGUNSUZ DUYGULANIM

35. Uygunsuz duygulanım	0	1	2	3	4	5
-------------------------	---	---	---	---	---	---

ÖLÇEĞİN TOPLAM SKORU ()

EK 5

NEGATİF BELİRTİLERİ DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ

0= Yok 1= Şüpheli 2= Hafif 3= Orta 4= Belirgin 5= Şiddetli

DUYGULANIMDA DÜZLEŞME YA DA KÜNTLEŞME

1. Değişmeyen yüz ifadesi	0	1	2	3	4	5
2. Kendiliğinden hareketlerde azalma	0	1	2	3	4	5
3. Jestlerde azalma	0	1	2	3	4	5
4. Zayıf göz ilişkisi	0	1	2	3	4	5
5. Duygusal tepkisizlik	0	1	2	3	4	5
6. Sesle vurgulamada yetersizlik	0	1	2	3	4	5
7. Duygularında düzleşmenin global değerlendirilmesi	0	1	2	3	4	5

Altölçek Toplamı ()

ALOJİ

8. Konuşmanın yoksulluğu	0	1	2	3	4	5
9. Konuşma içeriğinin yoksulluğu	0	1	2	3	4	5
10. Bloklar	0	1	2	3	4	5
11. Yanıttan önce bekleme süresinin uzaması	0	1	2	3	4	5
12. Alogianın global değerlendirilmesi	0	1	2	3	4	5

Altölçek Toplamı ()

ENERJİ VE İSTEĞİN AZALMASI

13. Kendine bakım ve temizlik	0	1	2	3	4	5
14. İş ya da okulda sebarsızlık	0	1	2	3	4	5
15. Fizik enerjinin azalması	0	1	2	3	4	5
16. Enerji ve isteğin azalmasının global değerlendirilmesi	0	1	2	3	4	5

Altölçek Toplamı ()

ZEVK ALMAMA VE TOPLUMSAL ÇEKİLME

17. Eğlenceye yönelik ilgi ve etkinlikler	0	1	2	3	4	5
18. Cinsel etkinlik	0	1	2	3	4	5
19. Yakınlık duygusu ve yakınlıkta yetersizlik	0	1	2	3	4	5
20. Arkadaş ve akranlar ile ilişkiler	0	1	2	3	4	5
21. Zevk almama ve toplumsal çekilmenin global değerlendirilmesi	0	1	2	3	4	5

Altölçek Toplam ()

DİKKAT

22. Sosyal dikkatsizlik	0	1	2	3	4	5
23. Mental durum değerlendirmesi sırasında dikkatsizlik	0	1	2	3	4	5
24. Dikkatin global olarak değerlendirilmesi	0	1	2	3	4	5

Altölçek Toplam ()

ÖLÇEĞİN TOPLAM SKORU ()

CALGARY ŞİZOFRENİDE DEPRESYON ÖLÇEĞİ

1) Depresyon: Son iki hafta boyunca ruh halinizi nasıl tanımlarsınız? Yeterince meselenebiliyor muydunuz, yoksa son zamanlarda aşırı çökkün ya da üzüntülü müydünüz? Son iki hafta için de, her gün ne kadar sıklıkla kendinizi [KENDİ KELİMELERİ] hissediyorsunuz? Gün boyu?

0. Yok

1. Hafif: Sorulduğunda biraz üzüntü ya da güvensizlik ifade eder

2. Orta: Son iki hafta boyunca zamanın neredeyse yarısında süren belirgin çökkün duygudurum: Her gün var

3. Şiddetli: Her gün zamanın yarısından fazlasında süren, olağan motor ve toplumsal işlevselliği etkileyen belirgin çökkün duygudurum

2) Umutsuzluk: Geleceğinizi nasıl görüyorsunuz? Sizi için herhangi bir gelecek var mı? Yoksa yaşam oldukça umutsuz mu görünüyor? Kendinizi koyuverdiniz mi, yoksa hâlâ çaha göstermek için neden var mı?

0. Yok

1. Hafif: Son iki hafta boyunca bazı zamanlar umutsuzluğa kapılmış ama hâlâ gelecek için belli düzeyde umut taşıyor

2. Orta: Son iki hafta boyunca ısrarlı, orta düzeyde umutsuzluk duygusu. İşlerin daha iyiye gidebileceği konusunda ikna edilebiliyor

3. Şiddetli: İsrarlı ve sıkıntı veren umutsuzluk duygusu

3) Değersizlik duygusu: Başka insanlarla karşılaştığınızda, kendinizi nasıl görüyorsunuz? Kendinizi başka insanlardan daha mı iyi, daha mı kötü, yoksa yaklaşık aynı düzeyde mi görüyorsunuz? Kendinizi başkalarından aşağıda ya da hatta değersiz mi hissediyorsunuz?

0. Yok

1. Hafif: Kısmen aşağılık duygusu var, değersizlik duygusu düzeyine ulaşmıyor

2. Orta: Kişi kendini değersiz hissediyor, ama zamanın yarısından azında

3. Şiddetli: Kişi zamanın yarısından fazlasında kendini değersiz hissediyor. Öyle olmadığı konusunda ikna edilebiliyor

4) Suçlulukla İlgili Alınma Düşünceleri: Bir konuda itham edildiğiniz ya da hatta haksız yere suçlandığınız duygusuna kapıldınız mı? Hangi konuda? (Doğrulanabilir itham ya da suçlamaları dahil etmeyin, Suçluluk sanılarını dışlayın)

0. Yok

1. Hafif: Kişi zamanın yarısından azında kendini itham altında hissediyor ama suçlu hissetmez

2. Orta: İhtam altında olduğuna dair ısrarlı duygular ve/veya ara sıra suçlu olduğuna dair duygular.
 3. Şiddetli: Suçlu olduğuna dair ısrarlı duygular. İfraz edilmeye çalışılınca, öyle olmadığını kabul eder.
- 5) Patolojik Suçluluk:** Geçmişte yapmış olabileceğiniz önemsiz şeylerden dolayı kendinizi kabahatli bulma eğiliminde mısınız? Bu konuyla bu derecede uğraşmayı hak ettiğinizi düşünüyor musunuz?
0. Yok
 1. Hafif: Kişi bazen bazı küçük kabahatler konusunda olası gerekenden fazla suçluluk duyar, ama bu, zamanın yarısından azını alır.
 2. Orta: Kişi çoğu zaman (zamanın yarısından fazlasında) önemini abarttığı geçmiş eylemleri konusunda suçluluk duyar
 3. Şiddetli: Kişi çoğu zaman kötü giden her şey için, hatta kendi hatası olmasa bile kendini kabahatli hisseder
- 6) Sabah Depresyonu:** Son iki hafta boyunca, kendinizi çökkün hissederken, bu çökkünlüğün günün belli bir zamanında daha kötüleştiğini fark ettiniz mi?
0. Yok: Depresyon yok
 1. Hafif: Depresyon var ama gün içi değişkenlik yok
 2. Orta: Depresyonun sabahları kötüleştiği kendiliğinden belirtilir
 3. Şiddetli: Sabahları belirgin biçimde daha kötü olan ve işlevselliğin bozulduğu depresyon akşamları düzelir
- 7) Erken Uyanma:** Sabahları normalden daha mı erken uyanıyorsunuz? Bu, haftada kaç kez oluyor?
0. Yok: Erken uyanma yok
 1. Hafif: Ara sıra (en çok haftada üç kez) olağan ya da gerekli uyanma zamanından en az 1 saat önce uyanıyor
 2. Orta: Çoğunlukla (en çok haftada beş kez) olağan ya da gerekli uyanma zamanından en az 1 saat önce uyanıyor
 3. Şiddetli: Her gün uyanma zamanından en az 1 saat önce uyanıyor
- 8) Özlüyüm:** Hayatın yaşamaya değer olmadığını hissediyor musunuz? Yaşamınıza son vermek hiç içtinizden geçti mi? Kendinize ne yapabileceğinizi düşündünüz? Gerçekten denediniz mi?
0. Yok
 1. Hafif: Sıklıkla keşke ölmüş olsaydım biçiminde düşünceler ya da ara sıra özlüyüm düşünceleri

2. Ortta: Üzerinde uğraşılms öksyem tasansı ama girişimde bulunmamıştır
3. Şiddetli: Açıkça öksimle sonuçlanmak üzere hazırlanmış öksyem girişimi (örn. şans eseri ilek edilme ya da etkisiz yöntem)

9) Gözlenen Depresyon: Tüm görüşme boyunca görüşmeünin gözlemlerine dayanır. Görsimde uygun anlarda sorulan "Kendinizi ağlamaklı hissediyor musunuz?" sorusu bu gözlem için gerekli bilgiyi sağlayabilir.

0. Yok
1. Hafif: Görüşmenin belirli olarak yansız konuşmalarını içeren bölümlerinde bile kişi üzgün ya da kederli görünmektedir
2. Orta: Kişi görüşme boyunca sık sık, faklı bir nesleleyle üzgün ve kederli görünmektedir ve bazen ağlar ya da ağlamaklıdır
3. Şiddetli: Kişi sık sık veren konularda hoşulacak gibi olur, sıklıkla derin iç çeker ve açıkça ağlar ya da kişi ısrarla olarak ısraptan donakalmış durumdadır ancak görüşmei depresyonun varoluğundan emindir

EK 7

Hastanın Adı, Soyadı:	Tarih:
Hastanın Yaşı ve Cinsiyeti:	Değerlendirildi:

KLİNİK GLOBAL İZLENİM ÖLÇEĞİ (CGI)

HASTALIK ŞİDDETİ

Bu hasta grubu ile olan klinik deneyimlerinizde dayanarak, sizce bu kişi ne kadar hasta?

1. Normal, hasta değil ☐
2. Hastalık sınırında ☐
3. Hafif düzeyde hasta ☐
4. Orta düzeyde hasta ☐
5. Bellirgin düzeyde hasta ☐
6. Ağır hasta ☐
7. Çok ağır hasta ☐

DÜZELME

Hastanın ilk değerlendirildiğindeki durumunuz düşünürseniz, sizce bu hasta ne kadar değişti?

1. Çok düzeldi ☐
2. Oldukça düzeldi ☐
3. Biraz düzeldi ☐
4. Hiç değişiklik yok ☐
5. Biraz kötüleşti ☐
6. Oldukça kötüleşti ☐
7. Çok kötüleşti ☐

YAN ETKİ ŞİDDETİ

Bu maddeyi sadece ilaç etkisini gözönüne alarak değerlendiriniz. Yan etkiyi en iyi ifade eden seçeneği işaretleyiniz.

1. Hiç yok ☐
2. Hastanın işlevselliğini önemli derecede etkilemiyor ☐
3. Hastanın işlevselliğini önemli derecede etkiliyor ☐
4. Terapötik etkinin yararlarını gözardı edecek düzeyde etkiliyor ☐

EKSTRAPIRAMİDAL BELİRTİLERİ DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ

Her semptomu derecesine uygun olarak işaretleyiniz

Yok Hafif Orta Ağır

1. PARKINSONİZM VE DİSTONİ SORU FORMU

1. Başın ileriye yığılmasında yavaşlama, sarkık ve güçlükle kaldırılabilirliği	0	1	2	3
2. Yürme ve denge güçlüğü	0	1	2	3
3. Yürme ve kımırma güçlüğü	0	1	2	3
4. Ömür	0	1	2	3
5. Ekstremitelerde, omuz ve bacaklarda kramp veya ağrı	0	1	2	3
6. Hareketlerin, sıklıkla, yavaş durması	0	1	2	3
7. Titreme ve sarsılma	0	1	2	3
8. Otilojik ilez ve distonik reaksiyonlar	0	1	2	3
9. Savaş sırasında artmış	0	1	2	3

2. PARKINSONİZM: HEKİMİN MUAYENESİ

1. Ekspresif olomatik hareketler
 - 0: Normal
 - 1: Yavaşlıkta çok hafif azalma
 - 2: Yavaşlıkta hafif azalma
 - 3: Nadiren kendiliğinden yavaşlama, göz kırpmada azalma, sesin hafif mesnetilipmesi
 - 4: Sponten gülmeye çok, boğuk bakışlar, alıak sesle maraton koruma, anlaşılmaz teride maldanma
 - 5: Bazen muske yta. kas çatırtma, distonik koruma
 - 6: Anlaşılmaz ter koruma ile birlikte yavaşlıkta maldanma, yta
2. Bradikinez
 - 0: Normal
 - 1: Hareketlerde yavaşlık izlenimi
 - 2: Hareketlerde teriz yavaşlık
 - 3: Hareketlere başlamada çok hafif güçlük
 - 4: Hareketlere başlamada erte, derecede güçlük
 - 5: Hareketler için hareketi başlamada ve durdurmada güçlük veya istenil ilkinin yavaşlıkta güçlük
 - 6: İstenil hareketlerin maldan olmas, hareketin tüm hareketlilik
3. Rigidite
 - Sağ kol _____
 - Sol kol _____
 - Sağ bacak _____
 - 0: Normal kas tonusu
 - 1: Çok hafif, belli belirsiz
 - 2: Hafif (pasif hareketlere biraz direnc)

Ekstrapiramidal Belirtileri Değerlendirme Ölçeği (EBDÖ)

Sol bacak_____	3: Orta derecede (pasif hareketlere berriz direnç)		
	4: Orta şiddetli (orta şiddette direnç; fakat ekstremiteleskolaylıkla hareket ettirilebilmektedir.		
	5: Şiddetli (ekstremiteleri hareket ettirmede belli bir şiddetle beraber görülen berriz derecede direnç		
	6: Çok şiddetli (hemen hemen tam hareketsizlik)		
4. Yürüyüş ve postür	0: Normal		
	1: Kolların sallanma hareketinde hafif azalma		
	2: Kolların sallanma hareketinde orta derecede azalma		
	3: Kolların sallanma hareketi yok, baş eğilmiş, adımlar açığı yukarı normal		
	4: Kalp gibi postür (ense ve sırt), küçük adımlar (ayaklar sürünür şiddetle)		
	5: Daha göze çarpar biçimde yürüme eğilimi veya dönüş hareketlerinde donma		
	6: Üçlü fleksiyon (boyun, kol ve bacaklarda) zorlukla yürüebilme		
5. Tremor	Hiç yok: 0		
Sağ kol_____Baş_____	Sınırdı: 1		
Sol kol_____Çene_____	Küçük amplitüdü: 2 3 4		
Sağ bacak_____Dil_____	Orta amplitüdü: 3 4 5		
Sol bacak_____	Geniş amplitüdü: 4 5 6		
6. Akatizi	0: Hiç yok		
	1: Sınırdı		
	2: Huzursuz, rahatsız, sinirli, sabırsız görünüyor		
	3: Sak sız hareket etme veya pozisyonunu değiştirme ihtiyacı duyuyor		
	4: Otururken bir ekstremitasını devamlı hareket ettiriyor, bir ayağını devamlı yere vuruyor		
	5: Uzun bir süre oturamama		
	6: Devamlı olarak yürüyor ve hareket ediyor		
7. Saliya akması	0: Yok		
	1: Çok hafif		
	2: Hafif		
	3: Orta		
	4: Orta şiddetli		
	5: Ağır		
	6: Çok ağır,salyanın ağızdan akması		
3. DİSTONİ: HEKİMİN MUAYENESİ			
1. Akut distoni	0: Yok	2: Hafif	4: Orta şiddetli
Lokasyon_____	1: Çok hafif	3: Orta	5: Ağır
			6: Çok ağır

T.C.

ERCIYES ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr. Gökem MEŞE'ye ait "Tedaviye Dirençli Şizofrenili Hastalarda Klozapin Ve Klozapin+EKT Tedavilerinin Etkinliği ve HPA, Nitroerjik Sistemler Üzerine Etkileri" jürimiz tarafından Psikiyatri Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

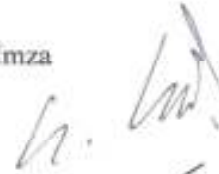
Tarih :

İmza :

Başkan: Prof. Dr. Ertuğrul EŞEL

Psikiyatri Anabilim Dalı

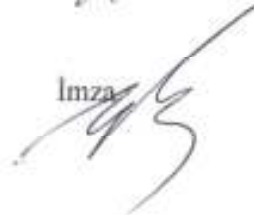
İmza



Üye: Prof. Dr. Mustafa BAŞTÜRK

Psikiyatri Anabilim Dalı

İmza



Üye: Prof. Dr. M.Tayfun TURAN

Psikiyatri Anabilim Dalı

İmza



Üye: Doç.Dr. Saliha DEMİREL ÖZSOY

Psikiyatri Anabilim Dalı

İmza



Üye: Yrd.Doç.Dr. Didem Behice ÖZTOP

Çocuk Psikiyatrisi Anabilim Dalı

İmza

