T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ERENKÖY RUH VE SİNİR HASTALIKLARI
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI KLİNİĞİ

ŞİZOFRENİ HASTALARINDA BİLİŞSEL İŞLEVLERİN ETKİNLİK VE TOLERABİLİTEYE ETKİSİ: MONOTERAPİ VERSUS POLİTERAPİ

Dr. İzgi Ayçıl Gencan Yılmazer

(UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL 2025

T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ERENKÖY RUH VE SİNİR HASTALIKLARI
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI KLİNİĞİ

ŞİZOFRENİ HASTALARINDA BİLİŞSEL İŞLEVLERİN ETKİNLİK VE TOLERABİLİTEYE ETKİSİ: MONOTERAPİ VERSUS POLİTERAPİ

Dr. İzgi Ayçıl Gencan Yılmazer

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Medine Yazıcı

(UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL 2025

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince desteğini esirgemeyen, uzun süre kendisiyle çalışabilme imkanı bulduğum için kendimi çok şanslı hissettiğim, eğitimime olan katkılarının yanında her zaman her zorlukta yanımda olduğunu bildiğim, tez danışmanım olduğu için mutluluk duyduğum sayın hocam Prof. Dr. Medine Yazıcı'ya öncelikle teşekkürlerimi sunmak isterim.

Saygıdeğer başhekimimiz Doç. Dr. Sema Baykara başta olmak üzere, engin mesleki bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, kendileri ile çalışma fırsatı bulduğum ve öğrencileri olduğum için gurur duyduğum değerli hocalarım Prof. Dr. Engin Emrem Beştepe, Prof. Dr. Filiz İzci, Prof. Dr. Rabia Bilici, Doç. Dr. Bülent Kadri Gültekin, Doç. Dr. Yusuf Özay Özdemir, Doç. Dr. Esra Aydın Sünbül, Doç. Dr. Başak Ünübol, Doç. Dr. Onur Durmaz, Doç. Dr. Murat Yalçın, Doç. Dr. Mihriban Dalkıran Durmuş, Doç. Dr. Hatice Kaya, Doç. Dr. Batuhan Ayık, Doç. Dr. Hikmet Ekin Güngör ve engin bilgisiyle hiçbir zaman yardımını esirgemeyen, eğitim süreçlerimize katkısı sonsuz olan kendisinden her konuda çok şey öğrendiğim Prof. Dr. Hüseyin Güleç'e;

Rotasyonlarımda bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım başta sayın Prof. Dr. Füsun Mayda Domaç, Doç. Dr. Mustafa Ülker, Öğr. Gör. Dr. İbrahim Adak, Uzm.Dr. Rahşan Karacı, Uzm. Dr. İpek Süzer Gamlı, Uzm. Dr. Rukiye Arslan Yazgan, Uzm. Dr. Mehmetcan Erata olmak üzere tüm nöroloji ve çocuk psikiyatrisi ekibine ve her koşulda bize yardımcı olan sevgili Uzm. Dr. Naime Turan'a;

Tez çalışmamda desteğini hiçbir zaman eksik etmemiş, acil servis nöbetlerinde ve toplum ruh sağlığı merkezinde kendisinden çok fazla şey öğrendiğim, eğitimime olan katkıları haricinde her sıkıntımda bir ağabey ve arkadaş olarak yanımda olan Uzm. Dr. Haluk Usta'ya;

Tez sürecimde bana destek olan ve neşe katan sevgili Kadıköy TRSM ekibine;

Keşke daha erken tanışsaydım dediğim, hiçbir zaman sevgisini ve desteğini esirgemeyen, her zaman kendisine danışabildiğim, bana enerji veren sevgili Uzm. Dr. Ege Sipahi'ye;

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimleri ile eğitimime katkıda bulunan, hepsi birbirinden yardımsever başta Öğ. Gör. Dr. Sümeyye Yasemin Çallı, Uzm. Dr. Yağmur Sever Fidan, Uzm Dr. Ferda Can Güngör, Uzm. Dr. Mine Ergelen, Uzm. Dr. Fikret Ferzan Gıynaş, Uzm. Dr. Çiğdem Küçükali, Uzm. Dr. Didem Beşikçi Keleş, Uzm. Dr. Melike Ezerbolat, Uzm. Dr. Melike Yerebakan Tüzer, Uzm. Dr. Salih Cihat Paltun, Uzm. Dr. Muhsin Koray Kılıç, Uzm. Dr. Özgür Süner, Uzm Dr. Pınar Şen Gökçeimam, Uzm. Dr. Ali Baz, Uzm. Dr. Özge Bebek İrem, Uzm. Dr. Harun Yetkin, Uzm. Dr. Beyza Arpacıoğlu, Uzm. Dr. Ekin Revşan Parlak, Uzm. Dr. Özge Yükselay olmak üzere hastanemizin diğer değerli tüm uzman doktorlarına;

Hastanemizden ayrılan ve hala eksikliğini hissettiğimiz başta Uzm. Dr. Nazife Gamze Usta Sağlam, Uzm. Dr. Rıdvan Göçer, Uzm. Dr. Alper Baş, Uzm. Dr. Tuba

Baş, Uzm Dr. Melike Yerebakan Tüzer, Uzm. Dr. Nilay Gül Bal, Uzm. Dr. Sevilay Kunt, Uzm. Dr. Sinem Yolcu, Uzm. Dr. Merve Özdoğan, Uzm. Dr. M.Alp Şenel, Uzm. Dr. Begüm Sayğılı, Uzm. Dr. Pınar Kartal, Uzm. Dr. Ümit Yılmaz, Uzm. Dr. Mustafa Güneş, Uzm. Dr. Elif Koyu, Uzm. Dr. Enes Özel'e;

Uzmanlık eğitimim süresince birlikte çalıştığım için kendimi şanslı hissettiğim, çalışma ortamımı güzelleştiren sevgili asistan arkadaşlarım Uzm. Dr. Damla Ak, Uzm. Dr. Cemre Özdemir, Uzm. Dr. Ebru Özden, Dr. Fatma Asan, Dr. Galip Küçük, Dr. Berkant Cafer, Dr. Barış Mekselina Özacar, Uzm. Dr. Çise Cemaller, Uzm. Dr. Görkem Emre Öz, Uzm. Dr. Nur Derya Kurt, Uzm. Dr. Dicle Dilay Demir, Dr. Hilal Kolsuz, Dr. Volkan Kolcu, Uzm. Dr. Merve Sinem Cesur, Dr. Nazmiye İlayda Dışpınar'a, sevgili çömezlerim Dr. Mehtap Halıcı, Dr. Rana Öztürk, Dr. Şevval Nur Sarıçam, Dr. Nurefşan Özer, Dr. Batuhan Erel'e, rotasyonu sırasında birlikte çalışma fırsatı bulabildiğim için çok mutlu olduğum sevgili Dr. İlayda Dalgakıran Beykoz'a ve daha ismini sayamadığım, farklı zamanlarda beraber çalışma fırsatı bulduğum tüm psikiyatri uzmanlık öğrencisi arkadaşlarıma;

Erenköy'ü güzelleştiren, hayatımda oldukları için çok mutlu olduğum, her zaman beni destekleyen ve bana yardım eden, keyifli anlarımda da her zaman yanımda olan canım dostlarım Uzm. Dr. Merve Eriş Gökce, Uzm. Dr. Cengiz Gökce, Dr. Sema Şahin, Dr. Burcu Güler, Dr. Öykü Koçyiğit, Dr. Gamze Dalgın, Dr. Fethi Çağrı Palancı'ya;

Hastanemizde beraber çalıştığım tüm psikolog ve hemşire ekibine, sağlık memuru, personel ve güvenlik görevlilerine;

Bugünlere gelmemi sağlayan, her zaman yanımda olan ve beni destekleyen, kendime olan inancımı yitirdiğim, yapamayacağımı düşündüğüm zamanlarda beni kaldıran ve bana sonsuz güvenen, evlatları olmaktan gurur duyduğum canım ebeveynlerim; birlikte hekimlik yapabilme fırsatı bulduğum için çok şanslı olduğum, sonsuz bilgisi ve yeteneğiyle beni her zaman etkileyen babam Uzm. Dr. Necdet Gencan'a, üzerimdeki emeklerinin karşılığını ödeyemeyeceğim, bana her zaman rol modeli olmuş güçlü annem Semra Gencan'a ve tabii ki beni doğduğum andan beri çok seven, bana ismimi veren, dostum, sırdaşım, ona sahip olduğum için kendimi her gün çok şanslı hissettiğim biricik ablam Nihan Merve Gencan'a;

Hayatımı güzelleştiren, en zor anlarımda bana koşulsuz destek olan, sonsuz yaratıcılığı ile beni her zaman etkileyen sevgili eşim Dr. Ege Barkın Yılmazer'e ve ikinci ailem Yılmazer ailesine;

Burada adını sayamadığım ancak katkısı olan herkese,

En içten duygularım ve tüm samimiyetimle teşekkür ederim.

Dr. İzgi Ayçıl Gencan Yılmazer

İstanbul 2025

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR i
İÇİNDEKİLER iii
KISALTMALAR vii
TABLO LİSTESİ viii
ÖZET x
ABSTRACT xii
1.GİRİŞ VE AMAÇ 1
2.GENEL BİLGİLER 4
2.1.ŞİZOFRENİ 4
2.1.1.Tanım 4
2.1.2.Tarihçe 4
2.1.3.Epidemiyoloji 5
2.1.4.Etiyoloji 5
2.1.4.1.Genetik 6
2.1.4.2.Prenatal ve doğum komplikasyonları 6
2.1.4.3.Çevresel 7
2.1.4.4.Görüntüleme 7
2.1.4.5.Nörokimyasal 8
2.1.4.5.1.Şizofreni ve dopamin 8
2.1.4.5.2. Şizofreni ve glutamat 9
2.1.4.5.3. Şizofreni ve serotonin 9
2.1.4.5.4. Şizofreni ve GABA 10
2.1.4.5.5.Şizofreni ve asetilkolin 10
2.1.4.6.Nörogelişim kuramı 10
2.1.4.7.Nörodejenerasyon kuramı 11
2.1.4.8.Bilgi işlemede bozukluk kuramı 11
2.1.5.Tanı 11
2.1.6.Klinik ve Prognoz 12
2.1.7.Tedavi 12
2.1.7.1. Tedavide antipsikotik monoterapisi ve politerapisi 14
2.2.ŞİZOFRENİDE BİLİŞSEL BOZUKLUKLAR 14
2.2.1.Dikkat 16

2.2.2Yürütücü İşlevler 16
2.2.3.Bellek ve Çalışma Belleği 16
2.2.4.Sosyal Biliş 17
3.GEREÇ VE YÖNTEMLER 18
3.1.ÖRNEKLEM 18
Araştırmaya Alınma Ölçütleri: 19
Dışlama ölçütleri: 19
3.2.VERİ TOPLAMA ARAÇLARI 19
3.2.1. Sosyodemografik ve Klinik Veri Formu 19
3.2.2.DSM 5 Bozuklukları İçin Yapılandırılmış Klinik Görüşme, (Klinisyen için) (SCID-5-CV) 20
3.2.3. Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (Positive and Negative Syndrome Scale - PANSS) 20
3.2.4. Udvalg for Kliniske Undersegelser (UKU) Yan Etki Değerlendirme Ölçeği 20
3.2.5.Bireysel Sosyal ve Performans Ölçeği (Personal and Social Performance Scale - PSP) 21
3.2.6. Penn Computerized Neurocognitive Battery (Penn CNB) Penn Bilgisayarlı Nörobilişsel Test Bataryası 21
3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ 23
3.4. ETİK KURUL ONAYI 24
4.BULGULAR 25
4.1. KATILIMCILARIN SOSYODEMOGRAFİK VE KLİNİK ÖZELLİKLERİ25
4.2. GRUPLAR ARASINDA YÜRÜTÜCÜ BİLİŞSEL İŞLEV TEST SONUÇLARININ KARŞILAŞTIRILMASI 31
4.2.1. Monoterapi ve Politerapi Alan Hastaların Yürütücü Bilişsel İşlev Test Sonuçlarına Göre Karşılaştırılması 31
4.2.2. Klorpromazin Günlük Eşdeğer Dozu 500mg/g Altı ve Üstü Grupların Yürütücü Bilişsel İşlev Test Sonuçlarına Göre Karşılaştırılması 33
4.3. GRUPLAR ARASINDA BELLEK TEST SONUÇLARININ KARŞILAŞTIRILMASI 35
4.3.1. Monoterapi ve Politerapi Alan Hastaların Bellek Test Sonuçlarına Göre Karşılaştırılması 35
4.3.2. Klorpromazin Günlük Eşdeğer Dozu 500mg/g Altı ve Üstü Grupların Bellek Test Sonuçlarına Göre Karşılaştırılması 36
4.4. GRUPLAR ARASINDA SOSYAL BİLİŞ TEST SONUÇLARININ KARŞILAŞTIRILMASI 38

4.4.1. Monoterapi ve Politerapi Alan Hastaların Sosyal Biliş Test Sonuçlarına Göre Karşılaştırılması 38
4.4.2. Klorpromazin Günlük Eşdeğer Dozu 500mg/g Altı ve Üstü Grupların Sosyal Biliş Test Sonuçlarına Göre Karşılaştırılması 40
4.5. GRUPLAR ARASINDA MOTOR VE SENSORİMOTOR TEST SONUÇLARININ KARŞILAŞTIRILMASI 42
4.5.1. Monoterapi ve Politerapi Alan Hastaların Motor ve Sensorimotor Test Sonuçlarına Göre Karşılaştırılması 42
4.5.2. Klorpromazin Günlük Eşdeğer Dozu 500mg/g Altı ve Üstü Grupların Motor ve Sensorimotor Test Sonuçlarına Göre Karşılaştırılması 44
4.6. ANTİPSİKOTİK MONOTERAPİSİ KULLANAN HASTALARLA ANTİPSİKOTİK POLİTERAPİSİ KULLANAN HASTALAR ARASINDA YAN ETKİ, SOSYAL İŞLEVSELLİK VE ETKİNLİK ÖLÇEK VERİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI 45
4.7. BİLİŞSEL İŞLEV VERİLERİYLE YAN ETKİ, SOSYAL İŞLEVSELLİK VE ETKİNLİK ARASINDAKİ İLİŞKİNİN İNCELENMESİ 49
5.TARTIŞMA 55
5.1. SOSYODEMOGRAFİK VE KLİNİK VERİLERİN TARTIŞILMASI 55
5.2. BİLİŞSEL İŞLEV VERİLERİNİN ANTİPSİKOTİK MONOTERAPİSİ KULLANAN HASTALAR VE ANTİPSİKOTİK POLİTERAPİSİ KULLANAN HASTALAR ARASINDA VE KLORPROMAZİN GÜNLÜK EŞDEĞER DOZUNA GÖRE TARTIŞILMASI 58
5.3.ANTİPSİKOTİK MONOTERAPİSİ KULLANAN HASTALARLA ANTİPSİKOTİK POLİTERAPİSİ KULLANAN HASTALAR ARASINDA YAN ETKİ, SOSYAL İŞLEVSELLİK VE ETKİNLİK VERİLERİNİN TARTIŞILMASI 67
5.2. BİLİŞSEL İŞLEV VERİLERİYLE YAN ETKİ, SOSYAL İŞLEVSELLİK VE ETKİNLİK ARASINDAKİ İLİŞKİNİN TARTIŞILMASI 69
6.ÇALIŞMANIN ÖNEMİ VE KISITLILIKLAR 75
7.SONUÇLAR 76
8.KAYNAKLAR 78
9.EKLER 91
EK-1: DSM-5 TANI KRİTERLERİ 91
EK-2 ETİK KURUL ONAYI 94
EK-3: ARAŞTIRMAYA KATILACAK HASTALAR İÇİN AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU 95
EK-4: SOSYODEMOGRAFİK VE KLİNİK VERİ FORMU 96
EK-5: POZİTİF VE NEGATİF SENDROM ÖLÇEĞİ 98

EK-6: BİREYSEL VE SOSYAL PERFORMANS ÖLÇEĞİ (PSP) 99
EK-7: THE UDVALG FOR KLİNİSKE UNDERSØGELSER (UKU) YAN ETKİ ÖLÇEĞİ 100

KISALTMALAR

AP: Antipsikotik

AAP: Atipik Antipsikotikler

APM: Antipsikotik Monoterapisi

APP: Antipsikotik Politerapisi

BACS: Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia (Şizofrenide Kısa Bilişsel Değerlendirme)

CPT: Continious Performance Test (Sürekli Performans Testi)

DFMT: Delayed Face Memory Test (Gecikmeli Yüzsel Bellek Testi)

DVOLT: Delayed Visual Object Learning Test (Gecikmeli Görsel Cisim Öğrenme Testi)

EKT: Elektrokonvülzif Terapi

EPS: Ekstrapiramidal Sistem Yan Etkileri

ER40: Emotion Recognition Test (Duygu Tanıma Testi)

FMT: Face Memory Test (Yüzsel Bellek Testi)

LNB: N-Letter Back Test (Harf-N-Geri Testi)

MPT: Motor Praxis Test (Motor Praksi Testi)

PANSS: Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği

PCET: Penn Conditional Exclusion Test (Koşullu Dışarıda Bırakma Testi)

PSP: Bireysel ve Sosyal Performans Ölçeği

SCFT: Testi Short Computerized Finger Tapping Test (Kısa Komputerize Parmak Vurma Testi)

TAP: Tipik Antipsikotikler

UKU YAN ETKİ ÖLÇEĞİ: The Udvalg for Kliniske Undersøgelser Yan Etki Ölçeği

VOLT: Visual Object Learning Test (Görsel Cisim Öğrenme Testi)

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Monoterapi ve Politerapi Alan Hastaların Sosyodemografik ve Klinik Bilgilerine Göre Karşılaştırılması

Tablo 2: Monoterapi ve Politerapi Alan Hastaların Sosyodemografik Özelliklerine Göre Karşılaştırılması

Tablo 3: Monoterapi ve Politerapi Alan Hastaların Klinik Bilgilerine Göre Karşılaştırılması

Tablo 4: Monoterapi ve Politerapi Alan Hastaların Antipsikotik Kullanımlarına Göre Karşılaştırılması

Tablo 5: Monoterapi ve Politerapi Alan Hastaların Yürütücü Bilişsel İşlev Test Sonuçlarına Göre Karşılaştırılması

Tablo 6: Klorpromazin Günlük Eşdeğer Dozu 500mg/g Altı ve Üstü Grupların Yürütücü Bilişsel İşlev Test Sonuçlarına Göre Karşılaştırılması

Tablo 7: Monoterapi ve Politerapi Alan Hastaların Epizodik ve Gecikmiş Bellek Testleri Skorlarına Göre Karşılaştırılması

Tablo 8: Klorpromazin Günlük Eşdeğer Dozu 500mg/g Altı ve Üstü Grupların Epizodik ve Gecikmiş Bellek Testleri Skorlarına Göre Karşılaştırılması

Tablo 9: Monoterapi ve Politerapi Alan Hastaların Yüzlerden Duygu Tanıma Testleri Skorlarına Göre Karşılaştırılması

Tablo 10: Klorpromazin Günlük Eşdeğer Dozu 500mg/g Altı ve Üstü Grupların Yüzlerden Duygu Tanıma Testleri Skorlarına Göre Karşılaştırılması

Tablo 11: Monoterapi ve Politerapi Alan Motor ve Sensorimotor Hız Skorlarına Göre Karşılaştırılması

Tablo 12: Klorpromazin Günlük Eşdeğer Dozu 500mg/g Altı ve Üstü Grupların Motor ve Sensorimotor Hız Skorlarına Göre Karşılaştırılması

Tablo 13: Antipsikotik Monoterapisi Kullanan Hastalarla Antipsikotik Politerapisi Kullanan Hastalar Arasında UKU Yan Etki Ölçeği Sonuçlarının Karşılaştırılması

Tablo 14: Antipsikotik Monoterapisi Kullanan Hastalarla Antipsikotik Politerapisi Kullanan Hastalar Arasında Cinsel Yan Etkinin Karşılaştırılması

Tablo 15: Antipsikotik Monoterapisi Kullanan Hastalarla Antipsikotik Politerapisi Kullanan Hastalar Arasında PSP Ölçeği Güçlük Düzeylerinin Karşılaştırılması

Tablo 16: Antipsikotik Monoterapisi Kullanan Hastalarla Antipsikotik Politerapisi Kullanan Hastalar Arasında PSP Ölçeği Toplam Puanlarının Karşılaştırılması

Tablo 17: Antipsikotik Monoterapisi Kullanan Hastalarla Antipsikotik Politerapisi Kullanan Hastalar Arasında PANSS Puanlarının Karşılaştırılması

Tablo 18: Hastaların Ölçek Skorları ile Yürütücü Bilişsel İşlev Skorları Arasındaki Korelasyon

Tablo 19: Hastaların Ölçek Skorları ile Bellek Testleri Skorları Arasındaki Korelasyon

Tablo 20: Hastaların Ölçek Skorları ile Duygu Tanıma Skorları Arasındaki Korelasyon

Tablo 21: Hastaların Ölçek Skorları ile Duygu Tanıma Skorları Arasındaki Korelasyon

ÖZET

Amaç: Şizofreni hastalarında bilişsel bozuklukların etiyolojisi, hastalık sürecinde nasıl ilerlediği, nelerden etkilendiği ve nasıl iyileştirilebileceği her zaman önemli araştırma alanlarından biri olmuştur. Mevcut antipsikotik (AP) tedaviler ile şizofreninin pozitif semptomlarında iyileşme görülürken, hastaların işlevselliğini etkileyen negatif semptomlar ve bilişsel yetilerdeki iyileşme kısıtlı durmaktadır. Tedavi kılavuzlarında antipsikotik monoterapisi (APM) birinci sıra tedavi seçeneği olmakla birlikte, klinik uygulamada pozitif semptomlar yatışmadığında antipsikotik politerapisi (APP) sık kullanım alanına sahiptir. Ancak bu durumun hastaların bilişsel işlevlerini, işlevselliğini ve yan etki yükünü nasıl etkilediği konusunda yapılmış çalışmalar kısıtlıdır. Bu çalışmanın amacı APM kullanan şizofreni hastaları ile APP kullanan şizofreni hastaları arasında bilişsel işlevler, sosyal işlevsellik ve yan etkileri karşılaştırmak ve bilişsel işlevlerle yan etki, işlevsellik ve etkinlik arasındaki ilişkiyi incelemektir.

Yöntem: Çalışma kesitsel nitelikte yürütülmüş bir tez çalışması olup, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Erenköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde uygulanmış ve Etik Kurul onamı alınmıştır. Çalışmaya 18-65 yaş arası, DSM-V'e göre şizofreni tanısı almış, en az 3 yıldır remisyonda olan ve aynı AP tedaviyi kullanan (tedavisi değişmemiş), 42 APM kullanan ve 42 APP kullanan toplam 84 hasta dahil edilmiştir. Ek nörolojik hastalığı, mental retardasyonu, testi tamamlamasına engel fiziksel rahatsızlığı ve SCID-5 ile klinik görüşme sonucu ek psikiyatrik hastalığı olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Çalışmaya alınan hastalardan Aydınlatılmış Onam alınmış, Sosyodemografik ve Klinik Veri Toplama Formu doldurulmuş, Penn Computerized Neurocognitive Battery (Penn Bilgisayarlı nörobilişsel test bataryası (Penn CNB)), Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (PANSS), The Udvalg for Kliniske Undersøgelser Yan Etki Ölçeği (UKU Yan Etki Ölçeği), Bireysel ve Sosyal Performans Ölçeği (PSP) uygulanmıştır.

Bulgular: APP kullanan hastaların yüzsel gecikmiş bellek testi, işlemleme hızı ve yanlış pozitif korkmuş duygu tanıması APM kullanan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha kötü sonuçlanmıştır. Gruplar plaseboya göre etkinliği kanıtlanmış klorpromazin 500mg/g eşdeğer doz altı ve üstü gruplara göre ayrıldığında

500mg üstü doz grubunda yüzsel ve uzamsal gecikmiş bellek, doğru üzgün duygu tanıma ve yanlış pozitif korkmuş duygu tanıma 500mg altı doz grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha kötü sonuçlanmıştır. APM ve APP kullanan gruplar arasında UKU yan etki ölçeği ve PSP puanlarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark elde edilmiş, APM kullanan grupta yan etki daha az ve işlevsellik daha iyi saptanmıştır. Her iki grup arasında PANSS skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. UKU yan etki ölçeği ve bilişsel test sonuçları arasındaki korelasyona bakıldığında, bellek, yürütücü bilişsel işlevler, sosyal biliş, motor ve sensorimotor işlevler arasında negatif yönlü istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır. PSP ile bilişsel test sonuçları arasındaki korelasyona bakıldığında bellek, dikkat hariç diğer yürütücü işlevler ve sosyal biliş arasında pozitif yönlü istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır. PANSS negatif puanları ile motor alanda negatif yönlü zayıf bir ilişki saptanmıştır. Sosyal biliş alanında negatif, genel ve toplam puanlarla negatif yönlü istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Pozitif ölçek puanları ile herhangi bir korelasyon görülmemiştir.

Sonuç: Bu çalışmada şizofreni hastalarında bilişsel işlevlerin APP, AP dozu, yan etki, işlevsellik ve semptom şiddetinden nasıl etkilendiği incelenmiştir. APP direkt olarak tüm bilişsel işlevlerde APM'ne göre artmış bir bozulmaya sebebiyet vermemekle birlikte, artmış AP dozu, yan etki yükü ve sosyal işlevsellikte bozulma üzerinden bilişsel işlevlerde bir bozulmaya sebebiyet vermektedir. Literatürde yan etki ile bilişsel işlevler arasındaki ilişkiyi değerlendiren çalışmalar özellikle sosyal biliş alanında kısıtlıdır, bu yüzden bulgularımız bu alanda önemli bir eksiğe ışık tutmaktadır. Şizofreni ve bilişsel işlevlerde bozulma her zaman araştırılmaya devam edilecek önemli bir konu olacaktır.

Anahtar Kelimeler: Antipsikotik, Monoterapi, Politerapi, İşlevsellik, Nörobiliş, Sosyal Biliş, Psikoz, Yan etki

ABSTRACT

Objective: The etiology of cognitive impairment in patients with schizophrenia, how they progress during the course of the illness, what factors influence them, and how they can be improved have always been significant areas of research. While current antipsychotic (AP) treatments lead to improvements in the positive symptoms of schizophrenia, improvements in negative symptoms and cognitive abilities, which affect patients' functionality, remain limited. Although antipsychotic monotherapy (APM) is the first-line treatment option in treatment guidelines, antipsychotic polypharmacy (APP) is frequently used in clinical practice when positive symptoms do not subside. However, studies investigating how this situation affects patients' cognitive functions, functionality, and side effect burden are limited. The aim of this study is to compare cognitive functions, social functionality, and side effects between schizophrenia patients using APM and those using APP, as well as to examine the relationship between cognitive functions and side effects, functionality and efficacy.

Materials and Method: This study is a cross-sectional residency thesis, conducted at the University of Health Sciences Erenköy Psychiatric and Neurological Diseases Training and Research Hospital with the approval of the Ethics Committee. A total of 84 patients, including 42 using APM and 42 using APP, were included in the study. Participants were aged between 18-65 years, diagnosed with schizophrenia according to DSM-V, had been in remission for at least three years, and had been using the same AP treatment without any changes. Patients with additional neurological diseases, mental retardation, physical illnesses preventing the test completion, or additional psychiatric disorders diagnosed via clinical interviews with SCID-5 were excluded. Informed consent was obtained from all participants, and the Sociodemographic and Clinical Data Collection Form, Penn Computerized Neurocognitive Battery (Penn CNB), Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS), The Udvalg for Kliniske Undersøgelser Side Effect Rating Scale (UKU Side Effect Scale), and Personal and Social Performance Scale (PSP) were administered.

Results: Patients using APP showed significantly poorer results in facial delayed memory tests, processing speed, and false-positive fearful emotion

recognition compared to those using APM. When the groups were divided based on a chlorpromazine equivalent dose of 500 mg/day (above and below 500 mg), the group receiving doses above 500 mg exhibited significantly worse performance in facial and spatial delayed memory, correct sad emotion recognition, and false-positive fearful emotion recognition compared to the group receiving doses below 500 mg. A statistically significant difference was found between APM and APP groups in UKU side effect scale and PSP scores, with the APM group experiencing fewer side effects and better functionality. No significant difference was found between the groups in PANSS scores. A negative correlation was identified between the UKU side effect scale and cognitive test results, particularly in memory, executive cognitive functions, social cognition, motor, and sensorimotor functions. A positive correlation was found between PSP scores and cognitive test results in memory, executive functions except attention and social cognition. A weak negative correlation was observed between PANSS negative scores and motor function. In the domain of social cognition, a statistically significant negative correlation was found with negative, general, and total PANSS scores. No correlation was observed with positive PANSS scores.

Conclusion: This study examined how cognitive functions in schizophrenia patients are affected by APP, AP dose, side effects, functionality, and symptom severity. Although APP does not directly lead to increased cognitive impairment in all domains compared to APM, it contributes to cognitive decline through increased AP dose, side effect burden and impaired social functionality. Studies evaluating the relationship between side effects and cognitive functions, particularly in social cognition, are limited in the literature. Therefore, our findings shed light on an important gap in this area. Schizophrenia and cognitive impairment will always remain significant subjects of ongoing research.

Keywords: Antipsychotics, Monotherapy, Polypharmacy, Functionality, Neurocognition, Social Cognition, Psychosis, Side Effect

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Şizofrenide görülen bilişsel işlev bozuklukları, hastalığın pozitif ve negatif belirtileri gibi temel göstergelerinden birisi olarak öne çıkmaktadır. Şizofreni hastalarında görülen bu bilişsel bozukluklar, hastalığın diğer belirtilerine nazaran psikososyal işlevsellikteki değişikliklerle daha güçlü bir ilişki içindedir. Bilişsel alanlar temel olarak işlem hızı, dikkat, bellek, yürütücü işlevler/çalışan bellek ve sosyal bilişten oluşmaktadır. Şizofrenide en sık etkilenen bilişsel alanlar çoğu çalışmada; yürütücü işlevler, dikkat, algısal/motor işlemleme, dikkati sürdürme, sözel öğrenme ve bellek, sözel ve uzamsal çalışma belleği, sözel akıcılık olarak gösterilmiştir (1).

İlk yıllarda yapılan çalışmalarda kullanılan hasta grubu kronik ve ilaç kullanan grup olduğu için, belirtilen bilişsel bozulmaların birincil olmayabileceği düşünülmüştür (2). Bu sebeple ilk atak hastalarda ve ilaçsız dönemde gerçekleştirilen çalışmalar yapılmıştır. Saykin ve ark. 1994 yılında yaptığı alanda ilk çalışmada tedavisiz ilk atak şizofreni hastaları, daha önce bir antipsikotik(AP) tedavi kullanmış ancak şu anda herhangi bir tedavi kullanmayan şizofreni hastalarıyla karşılaştırılmış, her iki grupta da benzer bilişsel bozukluklar saptanmıştır (3). İlk atak şizofreni hastalarının bilişsel fonksiyonlarının değerlendirildiği 47 çalışmanın meta-analizinde 10 nörobilişsel alanın etkilendiği bulunmuştur. Özellikle bu bozulmaların anlık sözel bellek ve işlemleme hızında en fazla olduğu gösterilmiştir (4).

Şizofreni hastalığında bilişsel işlevlerdeki bozulmaların hastalık sürecinde nasıl bir seyir gösterdiği konusu tartışmalıdır. Yapılan kesitsel çalışmalarda, şizofrenide yaşla birlikte bilişsel bozukluklarda artış olduğuna dair bir kanıt saptanmamıştır (5–7). 2011 yılında yapılan bir meta-analizde 29 kesitsel ve 14 izlem çalışması değerlendirilmiştir. Bir ile altı yıl arasında gözlemlenen olgularda demografik (yaş, cinsiyet, eğitim, ırk) ve klinik faktörlerin (tanı, yatan hasta durumu, başlangıç yaşı, hastalık süresi, pozitif ve negatif semptomoloji) bilişsel işlevlerde önemli bir rol oynadığını ortaya koymuştur. İlaç durumu (ilaçlı ve ilaçsız) ve klorpromazin eşdeğerleri, yeterince temsil edilmemiştir. Şizofreni hastası yaşlı bireylerde bilişsel eksiklikler, yaşam boyu bozulmalara paralel şekilde bulunmuştur

(8). Negatif semptomlar ise hastalık sürecinde önemli bir yer tutmaktadır. CATIE çalışmasındaki hastaların nörobilişsel bozukluklarının değerlendirildiği makalede bilişsel işlev alanlarındaki bozulmanın, şizofreni semptomları ile ilişkili olmadığı, sadece negatif semptomlarla ilişkili olduğu gösterilmiştir (9).

Şizofrenide görülen bilişsel bozuklukların klinik önemi psikososyal işlevsellikle olan güçlü ilişkisine dayanmaktadır (1). Şizofrenide çeşitli bilişsel alanlardaki bozukluklar hastaların günlük yaşam aktiviteleri, sosyal problem çözme yetileri, çalışma gibi değişik işlevsellik ölçütlerinin belirleyicisi olarak saptanmıştır. Bu çalışmalarda psikososyal işlevselliğin değişik alanları ile bilişsel işlevler arasında bağ olduğu gösterilmiştir. Toplumsal işlevsellik ile yürütücü işlevler, sözel bellek, sözel akıcılık arasında; sosyal problem çözme ve sosyal beceri kazanımı ile vijilans, sözel bellek arasında anlamlı ilişki olduğunu saptamışlardır (10,11).

Şizofrenide bilişsel bozulma alanında hem tipik antipsikotikler (TAP) hem de atipik antipsikotiklerle (AAP) yapılan çok sayıda çalışma bulunmaktadır. TAP'lerle yapılan ilk çalışmalara bakıldığında bilişsel işlevler üzerinde belirgin düzeltici etkisi olmadığı, bazı işlevlerde de kötüleşmeye yol açabildiği görülmüştür (12,13). Ancak bu çalışmaların detaylarına bakıldığında kullanılan AP dozlarının yüksekliği dikkat çekmektedir. 2004 yılında yapılan bir meta-analizde ise TAP'lerin bilişsel işlevler üzerinde ortanın altında etki büyüklüğü ile tanımlanabilecek olumlu etkileri saptanmıştır (14). 2015 yılında Nielsen ve ark. yaptığı geniş kapsamlı meta-analizde ise tüm AAP'lerin bilişsel fonksiyonlara etkileri ele alınmıştır. Sonuç olarak bu çalışmada AAP'lerin bilişsel fonksiyonlar üzerine olumlu etkileri gösterilmiş, ancak tek bir AP'nin tüm bilişsel işlev alanlarında iyileşme sağlayamadığı görülmüştür (15).

AP'lerin birlikte kullanımının bilişsel işlevlere etkilerini inceleyen çalışmalar ise sınırlı sayıdadır (1). Özellikle antipsikotik monoterapisi(APM) ve antipsikotik politerapisi(APP)'nin bilişsel fonksiyonlara etkisini gösteren çalışmalar oldukça azdır. Literatürde APM ve APP kullanımı relaps, mortalite, hastane yatışı, metabolik sendrom, semptom azalması, tedavi bırakma gibi parametreler açısından sıkça karşılaştırılmıştır (16–20). 2017de yapılan bir gözden geçirme, meta-analiz ve meta-regresyon analizinde sonuçlar ortaya konmuştur. Bu çalışma aynı zamanda literatürde APM ve APP grubunda bilişsel işlev çalışmalarının azlığına değinmektedir (18).

CATIE çalışmasından elde edilen temel verilere dayanarak, Chakos ve arkadaşları, çoklu psikotrop ilaç kullanımıyla bilişsel performans arasında negatif bir ilişki olduğunu bildirerek, daha düşük nörobilişsel puanları olan hastaların iki ilaç alma olasılığının daha yüksek olduğunu göstermiştir, ancak bu çalışmada APP kullanan grup yüzde 6 gibi küçük bir orandadır (21). 2010'da Atina'da yapılan bir çalışmada 53 kişilik bir şizofreni grubunda tekli ve çoklu AP kullanımı ve bilişsel fonksiyonlar CANTAB kullanılarak değerlendirilmiştir. Elde edilen sonuçlarda iki grup arasında fark bulunamamıştır (17). Yine 2010 yılında Kanada'da yapılan bir çalışmada 56 şizofreni hastası bilişsel fonksiyonlar açısından değerlendirilmiştir. Çalışmanın sonucunda yüksek doz, bilişsel işlevlerde daha çok bozulma ile ilişkili bulunmuş, ancak APP ile bilişsel işlevlerde bozulmayı gösteren bir sonuç çıkmamıştır (19).

Şizofreni hastalarında bilişsel fonksiyonları tekli AP kullanımında değerlendiren çalışmalar olmasına rağmen, APM ve APP kullanan şizofreni hastalarında bilişsel fonksiyonları değerlendiren çalışma sayısı oldukça kısıtlıdır, ayrıca uygulanan çalışmalarda hastaların mevcut tedavide olma ve remisyon süreleri azdır. Biz bu çalışmamızda, şizofrenide uzun süredir remisyonda ve aynı tedavide olan, APM ve APP kullanan hasta gruplarında bilişsel işlevler, sosyal işlevsellik ve semptom şiddeti arasındaki ilişkinin gösterilmesini planladık.

Çalışma Hipotezleri :

H1- APM kullanan şizofreni hastaları, APP kullanan hastalara göre daha iyi bilişsel işlev puanlarına sahiptir.

H2- APM kullanan şizofreni hastaları, APP kullanan hastalara göre daha iyi sosyal işlevsellik puanlarına sahiptir.

H3- APM kullanan şizofreni hastaları, APP kullanan hastalara göre daha az ilaca bağlı yan etki mevcuttur.

H4- AAP kullanan şizofreni hastaları, TAP kullanan şizofreni hastalarına göre daha iyi bilişsel işlev puanlarına sahiptir.

H5- Daha iyi bilişsel işlev puanlarına sahip hastalarda PANSS, UKU yan etki puanları daha düşük ve PSP skorları daha yüksektir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.ŞİZOFRENİ

2.1.1.Tanım

Şizofreni, insanların davranışları, düşünceleri ve zihinsel süreçlerini etkileyerek önemli işlev kaybına yol açabilen karmaşık bir psikotik bozukluktur (22,23). Bu bozukluğun belirtileri, farklı semptom kombinasyonlarından kaynaklanır ve pozitif, negatif ve bilişsel belirtiler olarak sınıflandırılabilir. Pozitif belirtiler sanrılar, varsanılar, düzensiz konuşma ve davranışları içerirken, negatif belirtiler arasında afektif sığlaşma, sosyal geri çekilme, anhedoni, avolüsyon, aloji bulunmaktadır. Bilişsel belirtiler ise yürütücü işlevlerde, dikkatte, işlemleme hızında ve bellekte bozulmayı içerir (23).

2.1.2.Tarihçe

Milattan önce 1400'lü yıllara ait olduğu tahmin edilen Hint Veda yazılı metinlerinde, günümüzde ağır seyirli şizofreni hastalarında görülen bazı belirtilerin detaylı olarak tarif edildiği bilinmektedir. Bu metinlerde çıplak dolaşan, öz bakımı azalmış, toplumdan izole bir şekilde yaşayan veya aşırı uğraşıları olan, kendini tanrı olarak gören ve zehirlenme korkuları taşıyan insanlardan bahsedilmiştir (24). Bu belgeler, şizofreni benzeri belirtilerin tarih boyunca varlığını gösterdiğini gösteren önemli kanıtlardır.

Eski zamanların oyun yazarları, psikozun çarpıcı etkilerine eserlerinde yer vermişlerdir. Örneğin, Euripides'in "Orestes" adlı eserinde, isimsiz kahraman, Erinyes [Furies] olarak bilinen korkunç varlıklar tarafından takip edildiğini düşündüğünde, aslında sanrılar ve halüsinasyonlar yaşamaktadır (25). Bu tür eserler, psikozun insan zihnindeki karmaşık dünyasını eski dönemlerde dahi anlamak ve betimlemek için kullanılan önemli örneklerdir.

1851'de Falvet öncelikle 'Folie Circulaire' ya da döngüsel çılgınlığı tarif etmiştir (26). Benedict Morel, 1860 yılında ergenlik döneminde veya ergenlikten kısa bir süre sonra görülen bilişsel eksiklik halini tanımlamak için "démence précoce" terimini kullanmıştır. 1861'de Falvet, önceden tanımlanmış olan iki kısmi tanımı birleştirerek ve paranoid türleri de ekleyerek hastalığı "demans praecox" olarak

adlandırmıştır. Bu terim, Morel'in teriminin Latinleştirilmiş bir versiyonuydu (27). O sıralarda İskoçya'da Clouston ise "Ergen Deliliği" terimini kullanmıştı. Ardından, 1871'de Hecker hebefreniyi ve 1874'te Kahlbaum katatoniyi tanımlamıştır (28).

Emil Kraepelin, 20. yüzyılın başlarında Dementia Praecox'u yaşlılarda görülen demansif bozukluklarından farklı olarak, ergenlik döneminde "erken" başlayan bir demans şekli olarak tanımlamış ve hastalığın psikotik semptomlar (hezeyanlar, varsanılar ve dezorganize düşünce), bilişsel becerilerde azalma ve erken ölüm ile karakterize olduğunu ifade etmiştir. Eugen Bleuler, Kraepelin'i takip etmiş ve demans praecox vakalarının her zaman ergenlik döneminde (praecox) ortaya çıkmadığını, her zaman demansla sonuçlanmasının zorunlu olmadığını göstermiş ve "Dementia Praecox" yerine "Şizofreni" terimini önermiştir. Bu terim Yunanca "Schizein" (bölünmüş) ve "Phren" (akıl) kelimelerinden türetilmiştir. Ona göre, bu hastalık zihinsel süreçlerin tutarsızlığını ifade etmektedir (29).

Devam eden çalışmalarında şizofreni için temel olarak gördüğü ve "4A belirtisi" olarak tanımladığı Autism (otizm), Assosiasyon (çağrışım) bozukluğu, Affekt (duygulanım) bozukluğu, Ambivalansı açıklamıştır (30).

2.1.3.Epidemiyoloji

Şizofreni yaşam boyu prevelansı tüm toplumlarda %1 olarak kabul edilmektedir. Ancak, son dönemde yapılan araştırmalar şizofreni yaygınlığının toplumlara göre değiştiğini ve tüm toplumlarda aynı olmadığını göstermektedir (31). Farklı ülkelerde yapılan araştırmaları derleyen bir sistematik gözden geçirmede, şizofreni nokta prevalansının %0,46 olduğu, yaşam boyu hastalanma riskinin ise %0,7 olduğu bildirilmiştir (32). Türkiye'de şizofreni yaygınlığı binde 8 civarındadır; bu hastalık erkeklerde kadınlara göre, kentlerde kırsala göre ve göçmenlerde yerlilere göre daha sık görülür (1). Ortalama başlangıç yaşı 15-25 yaş arasındadır (33). Kadınlarda şizofreni başlangıç yaşı daha geç olup, genellikle erkeklere göre daha iyi bir seyir göstermektedir (34).

2.1.4.Etiyoloji

Şizofreni etiyolojisi konusunda kesin bir sonuca varılamamıştır, ancak birçok etkenin bir araya gelmesiyle oluştuğuna inanılan bir sendromdur. Sıkça kabul gören multiple-hit hipotezine göre şizofreni, genetik duyarlılık zemininde çevresel

faktörlerin nörogelişim süreci üzerine etki etmesiyle oluşan çok faktörlü bir süreçtir (35). Etiyoloji üzerinde çeşitli mekanizmalar önerilmiştir.

2.1.4.1.Genetik: Şizofreni gelişiminde genetik yatkınlığın önemli bir rol oynadığı bilinmektedir. Şizofreni hastalığına sahip birinci derece akrabaları olan bireyler, diğer kişilere göre şizofreni hastalığı geliştirme açısından 10 kat fazla risk altındadırlar (36). Ebeveynlerinden biri hasta olan bireylerde şizofreni gelişme riski %12,5-13,8 arasındadır. Her iki ebeveyn de hasta ise bu risk %35-46 düzeylerine çıkar. Anne ve babasında hastalık olmayan, ancak kardeşlerinden biri hasta olan bireylerde şizofreni gelişme riski %6,7-8,2 arasındadır (34). İkiz çalışmaları, çift yumurta ikizlerinde %8-28, tek yumurta ikizlerinde ise %31-78 oranında eş hastalanma olduğunu göstermiştir (34,36). Şizofrenide genetik geçiş, basit Mendel kalıtımı ile gerçekleşmez. Hastalığa özgü gen araştırmaları, birden çok gen bölgesinin hastalık gelişiminde etkili olabileceğini göstermiştir. Özellikle 1q, 2q, 5q, 6p, 8p, 10p, 13q, 15q, 18q, 22q kromozom bölgelerinde şizofreniye yatkınlık olduğu düşünülmektedir (37). Bu bölgelerde tanımlanan bazı aday genler arasında NRG1, DTNBP1, DISC 1, COMT, 8 alfa-7-nikotinik reseptör, DAOA, RGS4, FGFR2, PRKCA, G72 bulunmaktadır (38,39). Bu yatkınlık genlerinin, hastalığın gelişiminde epigenetik ve çevresel etkenlerle etkileşim içinde olduğu kabul edilmektedir.

Günümüzde şizofreni ve genetik ilişkisi konusundaki baskın görüş, her bir genin hastalık duyarlılığına çevresel veya epigenetik faktörler aracılığıyla küçük bir etkisi olduğu ve bu etkilerin çok sayıda ortak genetik polimorfizm ile sonuçlandığı yönündedir. Bu durum şizofreninin heterojen, poligenik ve multifaktöriyel bir hastalık olduğunu göstermektedir. Yani, hastalığın nedenlerinin tek bir ana genle değil, çok sayıda aday genle ilişkilendirildiği ve şizofreni gelişiminde herhangi bir genin ne gerekli ne de yeterli olduğu düşünülmektedir (40).

2.1.4.2.Prenatal ve doğum komplikasyonları: Hastalığın gelişimi üzerinde etkili olabileceği düşünülen faktörlerin gebelik sırasında ve perinatal dönemde etkili olabileceği varsayılmaktadır. Gebelik ve perinatal dönemde şizofreniye yatkınlığa sebep olan en önemli faktörler arasında fetal yetersiz beslenme, erken doğum, acil sezaryen, kan uyuşmazlığı, düşük doğum ağırlığı, gebelik dönemi kanamaları, konjenital malformasyonlar, asfiksi ve enfeksiyonlar bulunmaktadır (29,41). Düşük

doğum ağırlığı ve forseps kullanımı olan vakalarda psikozun daha erken yaşlarda ortaya çıktığı görülmüştür (42).

Annenin yetersiz beslenmesinin, yavrularda şizofreni riskini artırabileceğine dair çeşitli teoriler öne sürülmüştür. Bu teoriler arasında, özellikle D vitamini, folat veya demir eksikliği gibi mikro besin eksiklikleri suçlanmaktadır. Birçok çalışmada, gebelik sırasında geçirilen enfeksiyonlarla ilgili olarak özellikle ilk trimesterde influenza enfeksiyonunun rolü gösterilmiştir. İkinci en fazla kanıta sahip mikrop ise, bir protozoon olan Toxoplasma gondii'dir. Herpes simpleks virüsü tip 2'nin (HSV-2) önemine ilişkin veriler hala tartışmalıdır (35). Gestasyonel diyabet, preeklampsi, kış doğumları gibi diğer risk faktörleri de göz önünde bulundurulmalıdır (43).

Ayrıca artan baba yaşının şizofreni etiyolojisinde rol aldığı düşünülmektedir. Yaşla birlikte kromozomal kusurların da artmasının hastalık gelişimine yol açtığı düşünülmektedir (44). Baba yaşı ile şizofreni arasında bir ilişki bulunduğuna dair bulgular bulunmakta, baba yaşı arttıkça özellikle erkek çocuklarda olmak üzere çocuklarda hastalık riski artmaktadır (45).

2.1.4.3.Çevresel: Erken çocukluk döneminde yaşanan olumsuz deneyimler, ebeveyn ayrılığı, ebeveyn kaybı, fiziksel ve psikolojik ihmal, fiziksel ve psikolojik istismar gibi faktörlerin, psikoz riskini artırdığına dair yapılan çalışmalar mevcuttur (46,47).

Esrar kullanımının şizofreni riskini 2 kat artırdığı, diğer psikotik bozukluklar için de risk faktörü olduğu, alkol kötüye kullanımının erken yaşta başlayan şizofreni için risk oluşturduğu, uyarıcı, sedatif ve halüsinojenlerin de şizofreni ve psikotik bozukluklarla ilişkili olduğunu gösteren araştırmalar bulunmaktadır (48–50).

Ayrıca, göçün birinci kuşakta 2-3 kat, ikinci ve üçüncü kuşaklarda ise 7-8 kat olacak şekilde şizofreni riskini artırdığı gözlemlenmiştir. Bu durumun, çocukluk döneminden itibaren başlayan sosyal eşitsizliklerin, sosyoekonomik sorunların, ayrımcılığın ve dışlanmanın önemli bir rol oynadığına işaret ettiği bilinmektedir (1,51).

2.1.4.4.Görüntüleme: Çeşitli görüntüleme çalışmalarında, şizofreni hastalarında anatomik ve fonksiyonel bozuklukları işaret eden bulgular saptanmıştır. Lateral ventriküllerde genişleme, bilateral insula, frontal korteks, anterior limbik alanlar, amigdala, hipokampüs ve bazal gangliyonda, posterior singulat kortekste gri

madde hacimlerinde azalma bulunmuştur (52,53). Ayrıca ventikül genişlemesinin ilk atak hastalarda da mevcut olduğu, tedaviden ve hastalık süresinden bağımsız olduğu gösterilmiştir (54). Diğer yandan şizofreni hastalarında işitsel varsanılarla ilgili yapılan bir meta-analiz çalışmasında, işitsel varsanıların sağ ve sol temporal girusdaki gri madde hacim azalmasıyla ilişkilendirildiği gösterilmiştir (55). Difüzyon tensor görüntüleme çalışmalarında ise beyaz cevherin hacmi ve yapısındaki değişikliklerin yanı sıra farklı beyin bölgeleri arasındaki bağlantı yollarındaki değişimler değerlendirilmiş ve şizofreni hastalarında farklı beyin bölgeleri arasındaki bağlantıların ve bu bağlantılardaki işlev bozuklukları gösterilmiştir (56).

Manyetik rezonans spektroskopi çalışmalarında, şizofreni hastalarında frontal lob bölgesindeki N-Asetil Aspartat yoğunluğunda azalma ile ilişkilendirilen nöronal yıkım gözlemlenmiştir. Fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (fMRI) çalışmalarında ise hipofrontalite, orta hatta dinlenme sırasında artan uygunsuz etkinlik ve nöronal bağlantılarda zayıflama tespit edilmiştir (34). Özellikle frontotemporal ve frontoparietal bağlantılardaki bozukluklar, işitsel varsanılar, psikotik belirtiler ve belirtilerin şiddetiyle ilişkilendirilmiştir (52). Son yıllarda sayısı artan PET SPECT çalışmalarında, kimyasal metabolizma ve kan akımındaki değişimler gözlemlenmiştir (34). Şizofreni hastalarında frontal ve temporal bölgelerde azalmış kan akımı tespit edilmiş; özellikle negatif belirtilerin ön planda olduğu hastalarda kan akımındaki azalmanın daha belirgin olduğu bulunmuştur (57).

Yapılan histopatolojik incelemelerde kortikal ve hipokampal beyin dokusunda azalma, hipokampus ve talamusta nöron yoğunluğunda azalma, sinaptik bağlantılarda budanma, glial hücrelerde azalma gibi sık gözlenen bulgular tespit edilmiştir (34).

2.1.4.5.Nörokimyasal: Beş tane nörokimyasal hipotez öne çıkmaktadır.

2.1.4.5.1.Şizofreni ve dopamin: Şizofrenideki dopamin hipotezi, biyolojik açıdan şizofreniyle ilgili en tutarlı hipotezlerden biridir. Dopamin sistemi üzerinden etki eden ilaçlarla yapılmış gözlemlere dayalı ortaya çıkan bu hipotez, şizofrenide dopaminerjik hiperaktivasyon olduğunu öne sürer ve bu hiperaktivasyonun giderilmesi için postsinaptik dopamin reseptörlerinin bloke edilmesi gerektiğini savunur (58). Dopaminerjik etkinliği arttıran maddeler olan kokain, amfetamin, levodopa, metilfenidat gibi maddelerin paranoid psikotik durumlara yol açtığı ve

şizofreni hastalarına uygulandığında sanrı, varsanı, düşünce bozuklukları gibi psikotik semptomları arttırdığı gözlenmiştir (1).

AP'lerin pozitif belirtileri kontrol altına aldığı, ancak negatif ve bilişsel fonksiyonları aynı düzeyde etkilemediği göz önüne alınarak klasik dopamin hipotezi yeniden ele alınmış ve yürütülen görüntüleme çalışmaları sonucunda prefrontal kortekste düşük dopamin aktivitesi gözlenmiştir. Bu durumun negatif ve bilişsel fonksiyonlardan sorumlu olduğu, mezolimbik dopamin sisteminin etkinliğinde ise artış olduğu ve bu durumun pozitif belirtilerden sorumlu olduğu öne sürülmüştür (59).

2.1.4.5.2. Şizofreni ve glutamat: Glutamat, merkezi sinir sisteminde uyarıcı bir nörotransmitter olarak önemli roller üstlenir ve öğrenme, bellek gibi bilişsel işlevlerin yanı sıra motor, somatosensoriyal ve otonom işlevlerin düzenlenmesine katkıda bulunur (60). Etkisini NMDA, AMPA ve kainat gibi iyonotropik reseptörler ile metabotropik reseptörler üzerinden gösterir. Şizofreni ile ilgili araştırmalar, hastaların beyin omurilik sıvılarında glutamat seviyelerinin düşük olduğunu ve bunun NMDA reseptör işlevlerinde meydana gelen bozukluklara bağlı olarak glutamaterjik aktivitede bir azalma ile ilişkili olabileceğini öne sürmüştür (61).

NMDA reseptör antagonisti olan fensiklidin ve ketamin gibi maddelerin sağlıklı bireylerde şizofreninin pozitif, negatif ve bilişsel belirtilerine benzer belirtilere yol açtığı, şizofreni hastalarında ise psikotik belirtileri artırdığı bildiren çalışmalar glutamat hipotezini desteklemiştir (62,63).

2.1.4.5.3. Şizofreni ve serotonin: Şizofreninin serotonin hipotezi, yapısal olarak serotonin benzeri ve serotonin reseptörüne afinitesi olan LSD'nin halüsinojenik olduğunun gösterilmesiyle dikkat çekmiştir (58). Araştırmalar, şizofreni hastalarında korteks bölgesinde 5-HT2A reseptörlerinin sayısında azalma, buna karşılık 5-HT1A reseptörlerinin sayısında artış olduğunu ortaya koymaktadır. Ayrıca, serotonin geri alım bölgelerinin yoğunluğunun özellikle frontal ve anterior singulat alanlarda yükseldiği tespit edilmiştir (61).

Serotonerjik hipotez dopaminerjik hipotezi tamamlayıcı olarak değerlendirilmektedir (58). Serotonin, dopamin aktivitesi üzerinde düzenleyici bir rol oynar. Şizofreni tedavisinde yaygın olarak kullanılan AAP'ler, hem dopamin hem de serotonin reseptörlerine antagonist etki gösterir. Bu ilaçların serotonin iletimini

azaltıcı etkisinin prefrontal bölgedeki dopamin düzeyini arttırdığı ve negatif belirtiler üzerinde olumlu etkiler yarattığı düşünülmektedir (61).

2.1.4.5.4. Şizofreni ve GABA: GABA (gamma-aminobutirik asit), glutamattan glutamik asit dekarboksilaz enzimi yardımıyla sentezlenir ve beyindeki ana inhibitör sinapsları oluşturan GABAerjik sinapslarda görev yapar. Şizofrenide GABAerjik nörotransmisyonda azalmaya dair bulgular gözlemlenmiştir. Bu azalmaların, eksitatör ve inhibitör nörotransmisyon arasındaki dengeyi eksitasyon yönünde bozabileceği düşünülmektedir (61).

Ölüm ardı çalışmalarda, şizofreni hastalarında GAD67, reelin ve parvalbumin mRNA veya proteininde azalma olduğu bildirilmiştir (64). Bu değişikliklerin, doğrudan ya da dolaylı olarak şizofrenide bilişsel işlevlerde bozulmaya katkıda bulunabileceği ileri sürülmüştür (65). Glutamik asit dekarboksilaz 1 geninde görülen allelik varyantların şizofreni riskini artırdığı rapor edilmiştir (66). Ek olarak GABA-A reseptörlerinde artış ve GABA taşıyıcılarında azalma tespit edilmiştir. Bu durum, GABA seviyesindeki düşüşe karşı bir dengeleyici yanıt olarak yorumlanmaktadır (61).

2.1.4.5.5.Şizofreni ve asetilkolin: Kolinerjik nörotransmisyonun dikkat, hafıza, uyku, duyusal algı, bilişsel süreçler, motivasyon gibi çeşitli santral sinir sistemi fonksiyonlarında önemli görevleri bulunmaktadır. Ölüm ardı çalışmalarda, şizofreni hastalarının beyinlerinde muskarinik reseptörlerden M1 alt tipinde azalma olduğu gösterilmiş ve bu durumun bilissel belirtilerden sorumlu olabileceği öne sürülmüştür (67). Ayrıca, tekrarlayan işitsel uyaranlara p50 yanıtında baskılanmanın azalması α7 nikotinik asetilkolin reseptör (α7nAChR) gen polimorfizmi ile ilişkilendirilmiştir. Şizofreni hastalarında artmış sigara kullanımının bu duyusal kapılama görevinin düzeltilmesi ile ilişkili olabileceği öne sürülmektedir (68).

2.1.4.6.Nörogelişim kuramı: Şizofreni tanılı hastalarda, erken beyin gelişimi sırasında akuadukt daralması, araknoid kistler, korpus kallozumun gelişmemesi ve normal beyin asimetrisinin bozulması gibi yapısal bozuklukların meydana gelebileceğini gösteren araştırmalar mevcuttur. Ayrıca, şizofreni hastalarında silik fiziksel bozuklukların yanı sıra anormal nörolojik ve davranışsal belirtilerin de görüldüğü saptanmıştır (34). Bu bulgular, şizofrenide nörogelişimsel bir bozukluğun olabileceği ihtimalini akla getirmektedir. Ayrıca, şizofreni hastalarının beyinlerinde kortikal hücre diziliminde ve dağılımında bozukluklar olduğunu gösteren bulgular da

mevcuttur. Örneğin, şizofreni hastalarında zeka düzeyinin sağlıklı kontrollerden düşük bulunması, erken gelişim aşamalarında beyindeki hücrelerin kortikal dağılımının içe doğru yer değiştirmesi gibi belirtiler, şizofreni hastalarının beyinlerinde kortikal hücre dizilim ve dağılımındaki bozuklukların varlığını göstermektedir (69,70).

Doğum izleme çalışmaları ileriki yıllarda şizofreni tanısı alacak bebeklerin, kontrol grubundaki bebeklere göre, başını tutma, emekleme, yürüme ve gülümseme gibi bazı nöromotor gelişim aşamalarında gecikme yaşadığını göstermiştir (71). Ayrıca, şizofreni hastalarında önemli derecede fazla sinaptik budamanın gerçekleştiğini ve bu sürecin belli bir seviyeye ulaşmasıyla psikotik semptomların ortaya çıktığını iddia eden çalışmalar da mevcuttur. Ergenlik döneminde sinaptik budama ve elemenin gerçekleştiği sırada şizofreninin ortaya çıktığı bildirilmektedir (72).

2.1.4.7.Nörodejenerasyon kuramı: Nörodejenerasyon teorisine göre, hastalık başladıktan sonra beyinin belli alanlarında meydana gelen yozlaşma hastalık belirtilerinde kötüleşmeye neden olmaktadır. Şizofreninin negatif semptomlarının başlangıçta belirgin olmaması ve hastalık ilerledikçe artması nörodejenerasyon teorisini destekler (34). Nörogörüntüleme çalışmalarında tespit edilen beyin hacminde azalma ve ventriküllerde genişlemenin apoptozis yoluyla meydana gelebileceği düşünülmektedir. Bu bulgular, nörodejenerasyon teorisini desteklemektedir. Diğer bir perspektiften bakıldığında, nöropatolojik araştırmalar, nörodejeneratif hastalıklarda gözlenen gliozisin şizofreni hastalığında olmadığını göstermektedir (73).

2.1.4.8.Bilgi işlemede bozukluk kuramı: Bazı araştırmalar, şizofreni hastalarında uyarıların beyne erişim sürecinde karşılaştıkları filtreleme ve girdi düzenlenmesinde eksiklik nedeniyle beyne aşırı veri iletildiğini ve hastanın bu verileri ayırt etmekte ve bütünleştirmekte sorun yaşadığını göstermektedir. Hastaların beyne ulaşan uyarı ve verileri yeterli ölçüde seçip, ayıklayarak, bütünleştirerek ve depolayarak uyum sağlamak için kullanamadığı düşünülmektedir. Bu bilgi işleme sürecindeki bozukluklar, hastalığın neden olduğu yeti kaybının önemli bir sebebi olarak kabul edilir ve tedaviye cevap vermemektedir (34).

2.1.5.Tanı

Şizofreni, heterojen belirti kümesine sahip bir hastalıktır ve tanısı, hastayla ve hastanın yakınlarıyla yapılan görüşmeler sonucunda elde edilen bilgiler doğrultusunda

konur. Şizofreni tanısı için günümüzde yaygın olarak kullanılan kaynak, Amerikan Psikiyatri Birliği tarafından hazırlanan "Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı" olarak bilinen DSM-5'tir, tanı kriterleri ekte belirtilmiştir (74). (bkz.EK-1)

2.1.6.Klinik ve Prognoz

Şizofreni, bireyler arasında büyük farklılıklar içeren heterojen semptom kümelerine sahiptir. Duygu, düşünce, biliş, davranış, algı gibi geniş bir yelpazedeki ruhsal belirtiler içerir (75). Bu ruhsal belirtilerin içinden sanrılar, varsanılar, duygu dışa vurumunda azalma, konuşma miktarında azalma, amotivasyon, anhedoni, avolusyon, sosyal içe çekilme, dezorganize davranış, düşünce yapısında bozulma, uygunsuz duygulanım, bilişsel fonksiyonlarda bozulma ve içgörü eksikliği gibi semptomlar sıkça görülür (76).

Hastalığın klinik seyri genellikle prodromal dönem, akut psikotik alevlenme ve kronik psikoz dönemlerinden oluşur. Şizofreni seyrini en çok hastalığın ilk 5 yılı belirler (77). Prodromal dönem, hastalığın ortaya çıkmadan önceki 1-2 yıllık dönemi kapsar. Bu süreçte anksiyete, içe kapanıklık, işlevsellikte azalma, mesleki veya okul performansında düşüş gibi belirtiler görülebilir (78). Akut psikotik alevlenme dönemi, pozitif semptomların yoğunlaştığı bir evredir. Kronik aşama ise hastalığın başlangıcından sonraki 4-5 yıl içinde tekrarlarla ilerleyen, kötüleşen ve uzun vadeli etkiler yaratan bir süreci kapsar (79).

Şizofreni hastalığının gidişatını ve sonucunu güvenilir bir şekilde öngörebilecek belirgin göstergeler yoktur. Sinsi başlangıç, erken evrede negatif semptomların varlığı, ailede şizofreni öyküsü, düşük premorbid uyum, hastalığın genç yaşta ortaya çıkması ve hafif nörolojik belirtiler taşıma gibi faktörler kötü prognoz işaretleri olarak kabul edilmektedir (80).

2.1.7.Tedavi

Şizofreni tedavisinde, hastalığın belirtilerinin giderilmesinin yanı sıra, hastaların psikososyal uyumlarının artırılması ve yeti yitimlerinin azaltılması önemli hedefler arasında yer almaktadır. Geçmişte, tedavi sürecinde pozitif psikotik belirtilerin azaltılmasının yeterli olduğu düşünülse de, günümüzde negatif belirtiler ve bilişsel işlevlerdeki bozulmaların da tedaviye dahil edilmesi gerektiği kabul edilmektedir (81,82). Negatif belirtiler, şizofreninin önemli bir parçasıdır ve bu belirtilerin tedavi edilmesi, hastaların genel iyilik halleri üzerinde büyük bir etkiye

sahip olabilir. Örneğin, Xiao ve arkadaşları, negatif belirtileri ağır basan şizofreni hastalarında risperidon ile birlikte uygulanan cerebrolysin tedavisinin olumlu etkilerini göstermiştir. Bu çalışma, negatif belirtilerin tedavisinde yeni yaklaşımların önemini vurgulamaktadır (83).

Şizofreni tedavisinde farmakolojik yaklaşımlar, 1950 yılında klorpromazinin antipsikotik etkinliğinin keşfi ile başlamıştır. Takip eden yıllarda, haloperidol gibi diğer AP ilaçlar da yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. AP'ler, temel olarak dopamin, serotonin, noradrenalin ve asetilkolin gibi nörotransmitterleri düzenleyerek etki göstermektedir. AP'ler, etki mekanizmaları ve yan etki profillerine göre TAP'ler ve AAP'ler olarak sınıflandırılmaktadır. TAP'lerin etkisi, D2 reseptörleri ile olan afiniteleri ile ilişkilidir; bu reseptörlerin yaklaşık %80'inin kaplanması durumunda etkili oldukları gösterilmiştir. TAP'lerin pozitif belirtiler üzerindeki etkileri belirgin olmasına rağmen, ekstrapiramidal yan etkiler ve negatif belirtiler üzerindeki zayıf etkileri, bu ilaçların kullanımını sınırlamaktadır (84).

Atipik antipsikotikler, pozitif belirtiler üzerinde etkili olmalarının yanı sıra, negatif ve bilişsel belirtiler üzerinde de olumlu etkiler gösterme potansiyeline sahiptir. Bu ilaçlar, daha az parkinson benzeri belirtilere neden olurken, tardif diskinezi riski de daha düşüktür; ama metabolik yan etkileri, kullanımlarını kısıtlayabilmektedir (85,86). Son yıllarda, muskarinik asetilkolin reseptörleri, fosfodiesteraz sistemi, nörokinin reseptörleri ve oksitosin reseptörleri gibi yeni hedefler üzerinde araştırmalar yapılmakta ve bu alanlarda potansiyel terapötik bileşiklerin etkinliği artan bir şekilde incelenmektedir (84).

Farmakolojik tedaviye ek olarak, elektrokonvülsif terapi (EKT)'nin, şizofreni tedavisinde etkili olduğu ve tedaviye dirençli hastalarda olumlu sonuçlar sağladığı gösterilmiştir (87). EKT'nin klozapine kısmen yanıt veren veya dirençli olguların tedavi başarısını artırdığına dair kanıtlar bulunmaktadır (88). Ayrıca, EKT'nin bilişsel işlevler üzerindeki etkileri de araştırılmakta ve bazı çalışmalar, EKT'nin anlık ve gecikmiş sözel belleği ve bilişsel esnekliği artırabileceğini göstermektedir (89,90).

Şizofreni tedavisinde farmakoterapi ve EKT'nin yanı sıra, psikososyal tedavi yaklaşımlarının da önemli bir yeri vardır. Kişiler arası iletişim sorunlarını çözmek, tedavi uyumunu artırmak ve alkol veya madde kullanımını önlemek gibi alanlarla ilgili

psikososyal tedavilerin, hastalığın belirtilerini kontrol etmede ve tekrarlayıcı hastane yatış oranlarını düşürmede etkili olduğu bilinmektedir (91,92).

2.1.7.1. Tedavide antipsikotik monoterapisi ve politerapisi: Günümüz pratiğinde şizofreni tedavisinde AP ilaçlar tek başına ya da kombinasyon şeklinde kullanılmaktadır. Bu iki yaklaşım arasındaki seçim, tedavi sonuçları, yan etkiler ve hastanın genel yaşam kalitesi üzerinde önemli bir etki oluşturmaktadır. Şizofreni tedavisinde APM genellikle birinci basamak tedavi olarak önerilmektedir (93). The Schizophrenia Patient Outcomes Research Team (PORT) gibi kılavuzlar, APM'nin APP'ye kıyasla daha iyi uyum ve daha az yan etki ile ilişkili olması nedeniyle bu yaklaşımı desteklemektedir (91).

Öte yandan, birden fazla AP'nin aynı anda kullanımı olan APP, özellikle tedaviye dirençli şizofreni vakalarında klinik uygulamada yaygın olarak kullanılmaktadır. APP tedavi etkinliğini artırmak için kullanılabilse de, kanıtlar bunun her zaman daha iyi klinik sonuçlara yol açmadığını göstermektedir. Galling ve ark. yaptığı sistematik inceleme ve meta-analiz çalışması, APP'nin semptom kontrolü açısından APM'ye kıyasla önemli bir avantaj sağlamadığını ortaya koymuştur. Bu çalışmada APP'nin negatif semptomlar üzerine olan etkisi ise ilgi çekicidir. Toplam PANSS değeri, pozitif ve genel semptomlar, genel klinik izlenim, depresyon, tedavi yanıtı ve çalışmadan ayrılma oranları açısından genel olarak olumsuz sonuçlar elde edilmesine rağmen, D2 antagonistlerinin parsiyel bir D2 agonisti ile birlikte kullanımının negatif semptomlarda anlamlı bir azalma ile ilişkili olduğu görülmüş ve bu bulgu yüksek kaliteli çalışmalarda doğrulanmıştır (18).

Tedavi kılavuzlarında APM birinci sıra tedavi olmasına rağmen, APP özellikle yatan hasta ortamlarında yaygın olarak kullanılmaktadır. Karslıoğlu ve ark. raporunda, psikiyatri kurumlarındaki hastaların önemli bir bölümünün, şizofreni semptomlarının yönetimindeki zorluklar nedeniyle birden fazla AP'le tedavi edildiğini bildirilmiştir (94).

2.2.ŞİZOFRENİDE BİLİŞSEL BOZUKLUKLAR

Şizofreni, pozitif ve negatif semptomların yanı sıra, bilişsel işlevlerde de önemli bozulmalara yol açan bir psikiyatrik bozukluktur. Bu bilişsel bozukluklar dikkat, yürütücü işlevler, bellek ve sosyal biliş gibi alanlarda kendini gösterir ve hastaların işlevselliği ile sosyal etkileşimlerini belirlemede kritik bir rol oynar (1).

Araştırmalar, bilişsel bozuklukların şizofreni hastalarında hastalığın başlangıcından önce de mevcut olduğunu ve hatta psikotik hastalığı olmayan akrabalarda da zayıf bir şekilde görüldüğünü göstermektedir (95,96). Bu durum, bilişsel hasarın, pozitif ve negatif semptomlardan bağımsız olarak, hastaların öz bakımını ve sosyal hayata adapte olabilme yeteneklerini etkilediğini ortaya koymaktadır (10,97).

Bilişsel bozukluklar, tedavi sürecinde hastaların diğer tedavilerden alabileceği faydayı da azaltmaktadır. Özellikle, bilişsel işlevlerdeki bozulmalar, tedaviye uyumu olumsuz etkilemekte ve bu da tedavi sürecinin etkinliğini azaltmaktadır (98). Dolayısıyla, bilişsel hasarların göz ardı edilmesi, mevcut tedavi yöntemlerinin etkinliğini de sınırlayabilir.

Antipsikotik ilaçların bilişsel etkileri de önemli bir husustur. TAP'ler ve AAP'lerin bilişsel işlevler üzerine etkilerini inceleyen çok sayıda çalışma yapılmıştır. Bu çalışmaların çoğundan elde edilen ortak sonuç TAP'lerin, AAP'lere göre bilişsel işlevlerde daha çok bozulmaya yol açtığı yönündedir (14,99). Ancak bu konuda da değerlendirmede kullanılan TAP dozunun yüksekliği, bilişsel testlerin tekrarlanması gibi tartışmalı konular mevcuttur (100). AAP'ler ile bazı bilişsel alanlarda iyileşme saptanmıştır ancak tek bir AP'nin tüm bilişsel işlev alanlarında iyileşme sağlayamadığı görülmüştür (15). Yapılan uzun süreli bir kohort çalışmasında AP'lere yaşam boyu maruz kalmanın şizofreni hastalarında bilişsel performans düşüklüğü ile ilişkili olduğu bulunmuştur (101). Bu durum, yüksek dozda veya birden fazla AP kullanımının bilişsel bozuklukları artırabileceğini düşündürmektedir (19). Ancak aksini iddia eden ve AP agumentasyonuyla bilişsel işlevlerde değişiklik olmadığını belirten çalışmalar da mevcuttur (17). Öte yandan, bazı çalışmalar APP'den APM'ye geçişin bilişsel işlevlerde ve genel yaşam kalitesinde iyileşmelere yol açabileceğini göstermektedir (102).

Mezokortikal yolaktaki düzensizlik nedenli prefrontal korteksteki dopamin hipoaktivitesinin bilişsel işlevlerdeki bozulmanın sebebi olduğu düşünülmektedir. Şizofrenideki "hipofrontalite" kavramı da, bilişsel işlevlerdeki bozulmayı ve dorsolateral ve ventromedial prefrontal korteksteki dopamin hipoaktivitesini tanımlamaktadır (103).

2.2.1.Dikkat

Şizofreni hastalarında dikkat alanındaki bozulmalar, hastalığın bilişsel işlevleri üzerinde önemli bir etkiye sahiptir. Dikkat, çevresel uyarıcılara odaklanma, bu uyarıcılara yanıt verme ve bilişsel süreçleri düzenleme yeteneğini içerir. Şizofreni hastalarında dikkat işlevlerindeki bozulmalar, hem hastalığın seyrini hem de tedavi sürecini olumsuz yönde etkileyebilir. Özellikle, dikkat sürdürülemediği müddetçe diğer bilişsel süreçler de etkili bir şekilde kullanılamamaktadır (104). Araştırmalar, şizofreni hastalarının ilk ataklarından önce dikkat konusunda problem yaşadıklarını ve ilk atak sonrası da dikkat konusundaki bilişsel yetersizliğin devam ettiğini göstermektedir (105,106).

2.2.2Yürütücü İşlevler

Şizofreni hastalarında yürütücü işlevlerin bozulması, günlük hayatta ciddi işlevsellik kaybına neden olmaktadır. Yürütücü işlevler, bilişsel süreçlerin yönetimi ve düzenlenmesi için kritik öneme sahiptir. Bu işlevler, bir davranışın başlatılması, durdurulması, aynı anda birden fazla zihinsel işlevin yürütülmesi, sıralama, planlama, alternatif değerlendirme ve üretme gibi geniş bir alanı kapsamaktadır (34). Normal işleyen yürütücü işlevler, bireylere bilişsel esneklik kazandırarak, günlük yaşamda karşılaşılan problemleri çözmelerine yardımcı olur. Ancak, şizofreni hastaları, farklı ve yeni bilgiler gerektiren ortamlara uyum sağlamakta zorluk çekmektedirler. Planlama ve bilişsel esneklikteki bozukluklar, işlevsellik ve sosyallikteki en önemli prediktörler arasında yer almaktadır (107,108).

2.2.3.Bellek ve Çalışma Belleği

Öğrenme, öğrenilen bilginin uzun ya da kısa süreli depolanması ve geri çağırılması ile ilgili süreçlerin tümünü kapsayan bilişsel bir alandır. Bu süreç, semantik, epizodik, otobiyografik, açık, örtük ve işleyen bellek gibi alt alanlara ayrılabilir (34). Şizofreni, bilişsel işlevlerin etkilendiği bir psikiyatrik bozukluk olup, öğrenme süreçleri üzerinde de önemli olumsuz etkilere sahiptir (109). Araştırmalar, şizofreni hastalarının diğer bilişsel alanlara göre öğrenme ve bellek işlevlerinde daha fazla bozulma yaşadıklarını göstermektedir. Günlük hayata yönelik pratik bilgilerin öğrenilmesi ve akademik/entellektüel olarak ihtiyaç duyulan bilgilerin öğrenilmesi, yaşam kalitesini etkileyen önemli bir bilişsel alan olarak öne çıkmaktadır (110).

Çalışma belleği, bilgi verici özellikteki uyaranların depolanması ve gerektiğinde duruma uygun hale getirilerek kullanılması şeklindeki bir bilişsel süreçtir. Kısa süreli bellekten içeriğindeki bilginin düzenlenerek kullanılması ve bu sebeple bilişsel bir yüke sahip olması özelliği ile ayrılır. Bilginin, uzun süreli hafızada depolanması genellikle gerekmez. Şizofrenide, hem bellekte hem de dikkatte meydana gelen bozulma, çalışma belleğindeki bozulmalara sebebiyet vermektedir (106).

2.2.4.Sosyal Biliş

Sosyal biliş, bireylerin sosyal etkileşimlerde bulunurken başkalarının düşüncelerini, duygularını ve niyetlerini anlama yeteneğini ifade eder. Şizofreni hastalarında sosyal bilişin bozulması, sosyal ilişkilerde zorluklara ve izolasyona yol açabilir (111). Araştırmalar, şizofreni hastalarının sosyal bilişsel işlevlerinin, sağlıklı bireylere kıyasla belirgin şekilde zayıfladığını göstermektedir. Bu durum, hastaların sosyal durumları yorumlama, empati kurma ve sosyal ipuçlarını anlama yeteneklerini olumsuz etkileyerek, sosyal işlevselliklerini azaltmaktadır. Ayrıca, sosyal bilişin bozulması, tedaviye uyumu ve genel yaşam kalitesini de etkileyen önemli bir faktördür (112,113).

3.GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1.ÖRNEKLEM

Çalışmaya Mart 2024 – Ekim 2024 ayları arasında, araştırma hakkında bilgilendirilen ve araştırmaya katılmayı gönüllü olarak kabul eden Erenköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadıköy Toplum Ruh Sağlığı Merkezi'nde şizofreni tanısı ile ayaktan takibi yapılan, remisyon dönemindeki hastalar rastgele olarak seçilmiştir. Çalışmayla ilgili yapılan bilgilendirmenin ardından, onam formu (EK-3) imzalayarak çalışmaya katılmayı kabul eden ve çalışma için uygun olan hastaların, sosyodemografik ve klinik veri formları görüşmeci tarafından doldurulmuştur. Etki büyüklüğü r: 0,65 olarak hesaplanmış, %80 güç, 0,05 alfa değeri ve %5 hata payıyla yapılan güç analizinde her grupta 39 olmak üzere 78 olarak kişi sayısı hesaplanmıştır. Kayıp, eksik veri göz önüne alındığında çalışmaya toplamda 91 hasta alınmış, hastalardan 7'si bilişsel bataryayı tamamlayamadığı için teste dahil edilmemiş olup toplam çalışmada 42 monoterapi kullanan şizofreni tanılı hasta, 42 politerapi kullanan şizofreni tanılı hasta olmak üzere 84 katılımcı alınmıştır. Çalışmaya katılan hastaların sosyodemografik ve klinik veri formu, DSM 5 Bozuklukları İçin Yapılandırılmış Klinik Görüşme, Klinisyen için(SCID-5-CV), Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (PANSS), Bireysel ve Sosyal Performans Ölçeği (PSP), Udvalg for Kliniske Undersøgelser (UKU) yan etki değerlendirme ölçeği görüşmeci tarafından doldurulmuştur. Hastaların bilişsel skorlarını ölçmek amacıyla, Pennsilvanya Üniversitesi tarafından hazırlanmış olan Penn Computerizde Neurocognitive Battery (Penn CNB) testlerinin Türkçe versiyonu görüşmeci eşiliğinde uygulanmıştır. Her iki grubun verileri karşılaştırılmıştır.

Çalışmaya dahil olma ve hariç tutma ölçütleri şu şekildedir:

Araştırmaya Alınma Ölçütleri:

1. DSM-5'e göre şizofreni tanısı alması
2. En az 3 yıldır sabit antipsikotik monoterapi ve/veya politerapi tedavisi kullanıyor olması
3. En az 3 senedir hastane yatışı olmaması
4. Okuryazar olması
5. Ölçeklerin uygulanması için yeterli bilişsel kapasiteye sahip olması
6. 18 – 65 yaş arasında olması
7. Çalışmaya katılmayı kabul etmiş ve gönüllü olur formunu imzalamış olması

Dışlama ölçütleri:

1. Mental retardasyon, nörolojik (epilepsi, multiple skleroz, demans, Parkinson vb., motor bozukluklar) ve nöroşirürjik(kafa içi operasyon öyküsü, ciddi kafa travması ve kontüzyon, KİBAS vb.) bir hastalık, alkol ya da madde etkisi altında olması gibi nedenlerle kooperasyonları ve bilişsel fonksiyonları bozulan hastalar
2. SCİD-5'e göre şizofreni haricinde ruhsal bozukluğunun olması
3. Görme ve işitme engeli olması
4. Motor koordinasyonda bozukluk olması

3.2.VERİ TOPLAMA ARAÇLARI

3.2.1. Sosyodemografik ve Klinik Veri Formu

Bu çalışma için çalışmanın amaçları ve hipotezleri göz önünde bulundurularak araştırmacı tarafından hazırlanmıştır. Çalışmaya katılan hastalar hakkında yaş, cinsiyet, eğitim durumu ve süresi, medeni durum, kiminle yaşadığı, hastaneye yatış sayısı, kullandığı antipsikotik ilaçlar ve kullanma süresi, ailede psikiyatrik hastalık durumu gibi detaylı sorularla klinik ve sosyodemografik verileri içeren bir form kullanıldı (EK-4).

3.2.2.DSM 5 Bozuklukları İçin Yapılandırılmış Klinik Görüşme, (Klinisyen için) (SCID-5-CV)

Klinik bir tanı koyma aracı olarak geliştirilmiştir. Görüşmeci tarafından uygulanan yapılandırılmış bir klinik görüşme ölçeğidir. DSM-5'te yer alan tanı ölçütlerine göre tanı netleştirilmesini sağlar. First ve ark (115) tarafından geliştirilen ölçeğin Türkçe uyarlaması, geçerlilik ve güvenirlik çalışması Aydemir ve ark. tarafından 2018 yılında yapılmıştır (116). Çalışmaya katılacak hastaların tanılarını doğrulamak ve ek psikiyatrik tanı varlığını araştırmak amacıyla kullanılmaktadır.

3.2.3. Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (Positive and Negative Syndrome Scale - PANSS)

Kay S. ve ark. tarafından 1987 yılında oluşturulmuş, şizofreninin pozitif, negatif ve genel belirtileri bağlamında psikopatolojik ölçümler yapan 30 maddelik bir ölçektir (117). PANSS ile değerlendirilen 30 psikiyatrik parametreden yedisi pozitif semptom alt ölçeğine, yedisi negatif semptom alt ölçeğine, kalan on altısı ise genel psikopatoloji alt ölçeğine aittir. Her madde için, semptom şiddetine göre 1 ile 7 arasında değerlendirme yapılır. Pozitif, negatif ve genel psikopatoloji skorları ve bir de toplam PANSS skoru olmak üzere dört ölçüm yapılır. Ölçeğin Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Kostakoğlu ve ark. tarafından 1999 yılında yapılmıştır (118) (EK-5).

3.2.4. Udvalg for Kliniske Undersegelser (UKU) Yan Etki Değerlendirme Ölçeği

UKU (Udvalg for Kliniske Undersegelser) Yan Etki Değerlendirme Ölçeği Lingjaerde ve ark. tarafından geliştirilmiş terapötik dozlarda kullanılan psikotrop ilaçlara bağlı ortaya çıkan yan etkilerin değerlendirilmesini sağlayan bir ölçektir (119). Psikolojik, nörolojik, otonomik ve diğer yan etkiler olmak üzere toplam 48 maddelik dört alt ölçekten oluşmaktadır. Her bir madde dört seçenekli olup semptom şiddetine göre 0-3 puan arasında puanlandırılır. Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması 2020 yılında Usta ve ark. tarafından yapılmıştır (120) (EK-7).

3.2.5.Bireysel Sosyal ve Performans Ölçeği (Personal and Social Performance Scale - PSP)

Şizofrenide, bireysel ve sosyal işlevselliği ölçmeye yarayan bu ölçek 2020 yılında Morosini ve ark. Tarafından geliştirilmiştir (121). Sosyal işlevsellik, kişisel sosyal ilişkiler, öz-bakım ve agresif-hostil davranışları olmak üzere 4 başlıktan oluşur. 1 ile 100 arasında bir bireysel ve sosyal işlevsellik puanı vermektedir ve yüksek puan iyi işlevselliği göstermektedir. Puanlamada uygulayanın klinik gözlemi de önemli yer tutmaktadır. Türkçe güvenilirlik ve geçerlilik çalışması Aydemir ve ark. tarafından yapılmıştır (122) (EK-6).

3.2.6. Penn Computerized Neurocognitive Battery (Penn CNB) Penn Bilgisayarlı Nörobilişsel Test Bataryası

Pensilvanya Üniversitesi Bilgisayarlı Nörobilişsel Test Bataryası (Penn CNB), bir bilgisayarda tıklanabilir simgeler kullanılarak belirli bir sırayla yönetilir. Bir test yöneticisi, her testin yönergelerini okur ve ardından katılımcı her testi gerçekleştirir. CNB testleri, güvenilirlik ve geçerlilik gibi yeterli psikometrik özellikleri sağlamak için yinelemeli bir doğrulama sürecinden geçmiş ve çok sayıda normatif ve klinik popülasyonda kapsamlı bir şekilde doğrulanmıştır (123–127). Türkçe versiyonunun geçerlilik güvenilirlik çalışması 2021 yılında İzgi ve ark tarafından yapılmıştır (128). Türkçe versiyonda 10 test bulunmakta ve ortalama 1 saat sürmektedir. Yapılan testler ile yürütücü işlevler (çalışma belleği, bilişsel esneklik ve dikkat), epizodik bellek (yüz ve uzamsal), sosyal biliş (duygu tanıma), sensorimotor ve motor hız alanları değerlendirilmektedir. Uygulanan testler uygulama sırasıyla ve özellikleriyle şu şekildedir:

1. Motor Praksi Testi (Motor Praxis Test (MPT)): Bu test fareyi hareket ettirmeyi ve tıklamadan sonra kaybolan yeşil bir kareye tıklamayı gerektirir. Kare giderek küçülür ve tahmin edilemeyen yerlerde belirir. Bu testle kişinin sensörimotor hızı değerlendirilir (129).
2. Yüzsel Bellek Testi (Face Memory Test(FMT)): Bu test 20 yüz gösterir ve bunlar daha sonra yaş, cinsiyet ve etnik kökene göre eşitlenmiş 20 farklı yüz ile karıştırılır. 40 yüz gösterilir ve gösterilen bir yüzün 1 ila 4 ölçeğinde görülüp görülmediği sorulur (kesinlikle evet; muhtemelen

evet; muhtemelen hayır; kesinlikle hayır). Bu testle hastanın yüzler için epizodik belleği değerlendirilir (130).

3. Sürekli Performans Testi (Continious Performance Test(CPT)): Bu test 300 ms boyunca 7 segmentli sayı ve harf gösterimleri sunar. Sayılar ilk yarıda sunulur ve ardından harfler gelir. Her saniyede toplam 180 uyaran rastgele sunulur. Katılımcının görevi, ekranda bir rakam (testin ilk yarısı için) veya bir harf (testin ikinci yarısı için) oluştuğunda boşluk çubuğuna basmaktır. Bu testle hastanın dikkati değerlendirilir (131).
4. Kısa Komputerize Parmak Vurma Testi (Short Computerized Finger Tapping Test(SCFT)): Bu test (Gur ve diğerleri, 2010), bir katılımcının 10 saniyede sadece işaret parmağını kullanarak boşluk çubuğuna kaç kez basabileceğini ölçer. Her el, dengelenmiş bir düzende 5 deneme alır. Bu testle hastanın motor hızı değerlendirilir (129).
5. Koşullu Dışarıda Bırakma Testi (Penn Conditional Exclusion Test(PCET)): Bu test soyutlama ve zihinsel esneklik yürütücü işlevlerini ölçer, etkili problem çözme için kritiktir (132). PCET, katılımcıların bir grupta hangi nesnenin ait olmadığını belirlemesi gereken "dışarıda kalan adam" paradigmasını kullanır. Dışlama kuralı, nesnelerin şekline veya yapılandırmasına (örneğin, bir kare üç yıldızla uyum sağlamaz), nesnelerin boyutuna veya nesneleri çevreleyen çizgilerin kalınlığına dayalı olabilir. Katılımcıya her yanıttan sonra geri bildirim ("doğru" veya "yanlış") verilir ve test uygulama programı, on ardışık doğru yanıttan sonra (katılımcıyı bilgilendirmeden) dışlama kuralını otomatik olarak değiştirir. Katılımcı daha sonra geri bildirimi kullanarak yeni dışlama kuralının ne olduğunu belirlemelidir ve on ardışık doğru yanıttan sonra kural tekrar değiştirilir. Test, gösterilen öğrenmeye göre puanlanır.
6. Gecikmeli Yüzsel Bellek Testi (Delayed Face Memory Test(DFMT): Bu testte kişinin daha önce görmüş olduğu yüzleri hatırlaması istenir. Yine yaş ve etnik köken olarak benzer olan 20 tane farklı yüz dahil edilmiştir. 40 soruya cevap verilir. Gecikmeli hafıza değerlendirilir.
7. Görsel Cisim Öğrenme Testi (Visual Object Learning Test(VOLT): Bu

test kelime ve yüz hafızasıyla aynı paradigmaya sahiptir. Uyaranlar olarak Öklid şekillerini kullanır. Toplam 10 şekil 5 saniye arayla sunulur ve hedef şekillerin sunulmasından sonra 10 hedef ve 10 farklı şekil gösterilir ve sunulan bir şeklin 1 ila 4 ölçeğinde görülüp görülmediği sorulur (kesinlikle evet; muhtemelen evet; muhtemelen hayır; kesinlikle hayır). Bu testle hastaların uzamsal epizodik belleği değerlendirilir (133).

8. Duygu Tanıma Testi (Emotion Recognition Test(ER40)): Bu test her biri sekiz tane olmak üzere dört duygudan birini (mutlu, üzgün, öfke, korku) ifade eden 40 yüz ve nötr yüzler gösterir. Yüzler birer birer gösterilir ve katılımcı beş seçenekten gösterilen duyguyu seçer. Gösterilen yüzler cinsiyet, yaş ve etnik kökene göre dengelenmiştir. Bu testle hastaların duygu tanıması ve sosyal bilişi değerlendirilir (134).
9. Harf-N-Geri Testi (N-Letter Back Test(LNB)): Bu test 500 ms'lik uyaran süresine sahip büyük harf dizilerini gösterir. 0-geri koşulunda, katılımcılar tek bir hedefe (yani X) yanıt verir; 1-geri koşulunda, harf kendisinden önceki harfle aynıysa yanıt verir; 2-geri koşulunda, harf iki deneme önce sunulan harfle aynıysa yanıt verir. Önce pratik yapılarak test öğrenilir, daha sonra 9 kez karışık sırada uygulanır. Bu testle çalışma belleği değerlendirilir (135).
10. Gecikmeli Görsel Cisim Öğrenme Testi(Delayed Visual Object Learning Test(DVOLT)): Bu testte kişinin daha mönce görmüş oladuğu 10 şekli hatırlaması istenir, 20 soruya cevap verilir. Gecikmiş uzamsal hafıza değerlendirilir.

3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Verilerin istatistiksel analizleri için Statistical Package for Social Sciences (SPSS) for Windows 28 paket programı kullanılmıştır (136). Sosyodemografik verilerin incelenmesinde normal dağılım gösteren parametrik değişkenler için ortalama ve standart sapma, normal dağılım göstermeyen parametrik değişkenler için medyan ve (Q1-Q3); parametrik olmayan değişkenler için sıklık ve oran hesaplandı. Gruplardaki kategorik değişkenleri karşılaştırmak için Ki-kare testi

veya Fisher's exact testi kullanıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov–Smirnov testi ile incelendi. 2'li grupların karşılaştırılmasında bağımsız gruplar için Mann-Whitney U Testi kullanıldı. Korelasyonun hesaplanmasında normal dağılım göstermeyen değişkenlerde Spearman korelasyon analizleri kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık için toplam tip-1 hata düzeyi %5 olarak kullanılmıştır. Sonuçlar, anlamlılık $p<0,05$ düzeyinde değerlendirilmiştir.

3.4. ETİK KURUL ONAYI

Çalışmamız 29.03.2024 tarihinde Erenköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'na sunulmuş olup, 2024/1 sayılı toplantıda değerlendirilerek 2024/8 karar numarası ile bilimsel ve etik açıdan sakınca olmadığına oy birliği ile karar verilmiştir (bkz: EK-2)

Araştırmanın olanakları (yöntem bölümünde adı geçen tüm materyal için), Alınması gerekli malzemeler, Karşılanma şekli (proje dahili, sponsorluk vs.) ve araştırmacıların çıkar ilişkileri: Araştırma için kullanılacak kırtasiye giderleri araştırmacılar tarafından karşılanmıştır. Çalışmada araştırmacıların herhangi bir finansal destek alımı ya da çıkar ilişkisi bulunmamaktadır.

4.BULGULAR

4.1. KATILIMCILARIN SOSYODEMOGRAFİK VE KLİNİK ÖZELLİKLERİ

Monoterapi grubunda yaş ortanca değeri 46,5 (43 – 53,25), politerapi grubunda ise 43 (35,75 – 50) olarak saptanmıştır. Politerapi grubunda yaş değeri monoterapi grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük saptanmıştır (p = 0,017).

Monoterapi alanların eğitim süresi 12 (9-16), politerapi alanların 13,5 (12-16) yıl ve toplam grubun eğitim süresi 12 (9-16) yıl olarak saptanmış olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,141) (Tablo 1).

Monoterapi grubunda hastalık süresi ortanca değeri 19 (12,75 – 24,25) yıl, politerapi grubunda ise 18,5 (14 – 28) yıl olarak saptanmıştır. Gruplar arasında hastalık süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p = 0,819).(tablo1)

Monoterapi grubunda yatış sayısı ortanca değeri 2 (1 – 3), politerapi grubunda 3 (2 – 5) olarak saptanmıştır. Politerapi grubunda yatış sayısı istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek saptanmıştır (p = 0,007) (Tablo1).

Monoterapi grubunda klorpromazin eşdeğer doz ortanca değeri 300 (300 – 400), politerapi grubunda ise 700 (600 – 1000) olarak saptanmıştır. Politerapi grubunda klorpromazin dozu istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek saptanmıştır (p < 0,001) (Tablo1).

Tablo 1: Monoterapi ve Politerapi Alan Hastaların Sosyodemografik ve Klinik Bilgilerine Göre Karşılaştırılması

	Monoterapi (n=42) Median (Q1-Q3)	Politerapi (n=42) Median (Q1-Q3)	Total (n=484) Median (Q1-Q3)	p
Yaş	46,5 (43-53,25)	43 (35,75-50)	46 (38,25-52)	**0,017***
Eğitim (Yıl)	12 (9-16)	13,5 (12-16)	12 (9-16)	0,141
HastalıkSüresi (Yıl)	19 (12,75-24,25)	18,5 (14-28)	18,5 (13,25-25)	0,819
Var İse Yatış Sayısı	2 (1-3)	3 (2-5)	2 (1-4)	**0,007***
Klorpromazin Doz	300 (300-400)	700 (600-1000)	512 (300-700)	**0,000****
Kaç Yıldır Aynı Tedavide	6 (6-8)	7 (6-8)	7 (6-8)	0,906

Mann-Whitney U testi kullanılmıştır.
*Kalın gösterin p değerleri istatistiksel olarak anlamlıdır. * p<0,05 **p<0,001

Monoterapi grubunda 42 kişinin 14'ü (%33,3) kadın, 28'i (%66,7) erkektir. Politerapi grubunda 42 kişinin 12'si (%28,6) kadın, 30'u (%71,4) erkektir. Toplamda kadınların oranı %32,1 (n=26), erkeklerin oranı ise %67,9'dur (n=58). Eğitim durumu açısından incelendiğinde monoterapi grubunda 42 kişinin 3'ü (%7,1) ilkokul, 6'sı (%14,3) ortaokul, 15'i (%35,7) lise, 7'si (%16,7) ön lisans ve 11'i (%26,2) lisans ve üstü düzeyindedir. Politerapi grubunda 42 kişinin 1'i (%2,4) ilkokul, 3'ü (%7,1) ortaokul, 16'sı (%38,1) lise, 4'ü (%9,5) ön lisans ve 18'i (%42,9) lisans ve üstü düzeyindedir. Toplamda ilkokul oranı %4,8 (n=4), ortaokul oranı %10,7 (n=9), lise oranı %36,9 (n=31), ön lisans oranı %13,1 (n=11) ve lisans ve üstü oranı %34,5'tir (n=29). Eğitim ve cinsiyet açısından incelendiğinde monoterapi ve politerapi grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p>0,05) (Tablo 2).

Medeni Durum açısından incelendiğinde monoterapi grubunda 42 kişinin 7'si (%16,7) evli, 28'i (%66,7) bekar, 5'i (%11,9) boşanmış ve 2'si (%4,8) dul durumdadır. Politerapi grubunda 42 kişinin 1'i (%2,4) evli, 37'si (%88,1) bekar, 4'ü (%9,5) boşanmış ve hiçbiri (%0,0) dul değildir. Toplamda evli oranı %9,5 (n=8), bekar oranı %77,4 (n=65), boşanmış oranı %10,7 (n=9) ve dul oranı %2,4'tür (n=2). Çalışma Durumu açısından incelendiğinde monoterapi grubunda 42 kişinin 7'si (%16,7) aktif çalışıyor, 11'i (%26,2) emekli, 6'sı (%14,3) malulen emekli ve 18'i (%42,9) çalışamıyor durumdadır. Politerapi grubunda 42 kişinin 11'i (%26,2) aktif çalışıyor, 1'i (%2,4) emekli, 9'u (%21,4) malulen emekli ve 21'i (%50,0) çalışamıyor durumdadır. Toplamda aktif çalışan oranı %21,4 (n=18), emekli oranı %14,3 (n=12), malulen emekli oranı %17,9 (n=15) ve çalışamayan oranı %46,4'tür (n=39). Medeni durum ve çalışma durumu açısından incelendiğinde politerapi ve monoterapi grubunda istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (p<0.005) (Tablo 2).

Sosyoekonomik Düzeye bakıldığında monoterapi grubunda 42 kişinin 36'sı (%85,7) düşük, 6'sı (%14,3) orta ve hiçbiri (%0,0) yüksek düzeydedir. Politerapi grubunda 42 kişinin 36'sı (%85,7) düşük, 4'ü (%9,5) orta ve 2'si (%4,8) yüksek düzeydedir. Toplamda düşük düzey oranı %85,7 (n=72), orta düzey oranı %11,9 (n=10) ve yüksek düzey oranı %2,4'tür (n=2). Yaşadığı Kişiye bakıldığında monoterapi grubunda 42 kişinin 5'i (%11,9) yalnız, 23'ü (%54,8) anne-babayla, 7'si (%16,7) eş ve çocukla, 5'i (%11,9) kardeşiyle ve 2'si (%4,8) çocuğuyla yaşamaktadır. Politerapi grubunda 42 kişinin 8'i (%19,0) yalnız, 30'u (%71,4) anne-babayla, 1'i

(%2,4) eş ve çocukla, 3'ü (%7,1) kardeşiyle ve hiçbiri (%0,0) çocuğuyla yaşamamaktadır. Toplamda yalnız yaşayan oranı %15,5 (n=13), anne-babayla yaşayan oranı %63,1 (n=53), eş ve çocukla yaşayan oranı %9,5 (n=8), kardeşiyle yaşayan oranı %9,5 (n=8) ve çocuğuyla yaşayan oranı %2,4'tür (n=2). Sosyoekonomik düzey ve birlikte yaşadığı kişi açısından incelendiğinde monoterapi ve politerapi grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p>0,05) (Tablo 2).

Tablo 2: Monoterapi ve Politerapi Alan Hastaların Sosyodemografik Özelliklerine Göre Karşılaştırılması

	Monoterapi (n=42)		Politerapi (n=42)		Total		Ki Kare	p
	N	%	N	%	N	%		
Cinsiyet							0,223[a]	0,637
Kadın	14	33,30%	12	28,60%	26	31,00%		
Erkek	28	66,70%	30	71,40%	58	69,00%		
Eğitim Düzeyi							4,409[b]	0,372
İlkokul	3	7,10%	1	2,40%	4	4,80%		
Ortaokul	6	14,30%	3	7,10%	9	10,70%		
Lise	15	35,70%	16	38,10%	31	36,90%		
Ön Lisans	7	16,70%	4	9,50%	11	13,10%		
Lisans ve Üst	11	26,20%	18	42,90%	29	34,50%		
Çalışma Durumu							10,053[a]	**0,018***
Aktif Çalışıyor	7	16,70%	11	26,20%	18	21,40%		
Emekli	11	26,20%	1	2,40%	12	14,30%		
Malulen	6	14,30%	9	21,40%	15	17,90%		
Çalışamıyor	18	42,90%	21	50,00%	39	46,40%		
Sosyoekonomik Düzey							2,043[a]	0,409
Düşük	36	85,70%	36	85,70%	72	85,70%		
Orta	6	14,30%	4	9,50%	10	11,90%		
Yüksek	0	0,00%	2	4,80%	2	2,40%		
Medeni Durum							7,416[b]	**0,039***
Evli	7	16,70%	1	2,40%	8	9,50%		
Bekar	28	66,70%	37	88,10%	65	77,40%		
Boşanmış	5	11,90%	4	9,50%	9	10,70%		
Dul	2	4,80%	0	0,00%	2	2,40%		
Yaşadığı Kişi							8,135[b]	0,064
Yalnız	5	11,90%	8	19,00%	13	15,50%		
Anne Bab	23	54,80%	30	71,40%	53	63,10%		
Eş ve Çocuk	7	16,70%	1	2,40%	8	9,50%		
Kardeş	5	11,90%	3	7,10%	8	9,50%		
Çocuk	2	4,80%	0	0,00%	2	2,40%		

a:Pearson Ki Kare
b: Fischer'ın Exact Testi
*Kalın gösterin p değerleri istatistiksel olarak anlamlıdır. * p<0,05 **p<0,001

Monoterapi grubunda 42 kişinin 32'si (%76,2) hastanede yatmış, 10'u (%23,8) yatmamıştır. Politerapi grubunda 42 kişinin 33'ü (%78,6) hastanede yatmış, 9'u (%21,4) yatmamıştır. Toplamda hastanede yatmış bireylerin oranı %77,4 (n=65) ve yatmamış bireylerin oranı %22,6'dır (n=19). Hastane yatış açısından incelendiğinde politerapi ve monoterapi grubunda istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (p<0.005) (Tablo 1 ve Tablo 3).

İntihar Öyküsü incelendiğinde monoterapi grubunda 6 kişi (%14,3), politerapi grubunda 8 kişi (%19,0), toplamda 14 kişi (%16,7) olduğu öğrenilmiştir. İntihar Öyküsü açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p>0,05) (Tablo 3).

Ailede Psikiyatrik Hastalık Öyküsü incelendiğinde Monoterapi grubunda 19 kişi (%45,2), politerapi grubunda 18 kişi (%42,9), toplamda 37 kişi (%44,0) hastalık olduğu öğrenilmiştir ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p>0,05) (Tablo 3).

Sigara Kullanımı açısından incelendiğinde Monoterapi grubunda 18 kişi (%42,9), politerapi grubunda 21 kişi (%50,0), toplamda 39 kişi (%46,4) sigara kullanımı olduğu gözlemlenmiştir ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p>0,05) (Tablo 3).

Tablo 3: Monoterapi ve Politerapi Alan Hastaların Klinik Bilgilerine Göre Karşılaştırılması

	Monoterapi (n=42)		Politerapi (n=42)		Total		Ki Kare	p
	N	%	N	%	N	%		
Hastane Yatışı							0,068[a]	0,794
Var	32	76,20%	33	78,60%	65	77,40%		
Yok	10	23,80%	9	21,40%	19	22,60%		
İntihar Öyküsü							0,343[a]	0,558
Var	6	14,30%	8	19,00%	14	16,70%		
Yok	36	85,70%	34	81,00%	70	83,30%		
Ailede Psikiyatrik Hastalık Öyküsü							0,048[a]	0,826
Var	19	45,20%	18	42,90%	37	44,00%		
Yok	23	54,80%	24	57,10%	47	56,00%		
Sigara							0,431[a]	0,512
Var	18	42,90%	21	50,00%	39	46,40%		
Yok	24	57,10%	21	50,00%	45	53,60%		

a:Pearson Ki Kare, *Kalın gösterin p değerleri istatistiksel olarak anlamlıdır. * p<0,05 **p<0,001

Monoterapi grubunda 42 kişinin 41'i (%97,6) atipik ve 1'i (%2,4) tipik ilaç kullanmaktadır. Politerapi grubunda 42 kişinin 35'i (%83,3) atipik ve 7'si (%16,7) tipik + atipik ilaç kullanmaktadır.Toplamda atipik ilaç kullanan oranı %90,5 (n=76), tipik ilaç kullanan oranı %1,2 (n=1) ve tipik + atipik kullanan oranı %8,3'tür (n=7).Antipsikotik ilaç türü açısından incelendiğinde politerapi ve monoterapi grubunda istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (χ^2=8,700, p=0,012) (Tablo 4).

Monoterapi grubunda 42 kişinin 8'i (%19,0) plp, 6'sı (%14,3) olz, 2'si (%4,8) clo, 8'i (%19,0) ris, 15'i (%35,7) ari, 2'si (%4,8) asl ve 1'i (%2,4) hal kullanmaktadır. Politerapi grubunda 42 kişinin 9'u (%21,4) plp, 2'si (%4,8) olz, 16'sı (%38,1) clo, 8'i (%19,0) ris, 6'sı (%14,3) ari ve 1'i (%2,4) qet kullanmaktadır. Antipsikotik ilaç türü açısından incelendiğinde politerapi ve monoterapi grubunda istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (χ^2=20,866, p<0,001) (Tablo 4).

Monoterapi grubunda 42 kişinin 24'ü (%57,1) LAİ kullanmazken, 18'i (%42,9) kullanmaktadır. Politerapi grubunda 42 kişinin 14'ü (%33,3) LAİ kullanmazken, 28'i (%66,7) kullanmaktadır. Toplamda LAİ kullanmayanların oranı %45,2 (n=38), kullananların oranı %54,8'dir (n=46). LAİ kullanımı açısından incelendiğinde politerapi ve monoterapi grubunda istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (χ^2=4,805, p=0,028) (Tablo 4).

Ekleme Tedavi açısından incelendiğinde; antiepileptik eklenen her iki grupta da birer kişi (%2,4), antidepresan eklenen Monoterapi grubunda 6 kişi (%14,3), politerapi grubunda 8 kişi (%19,0), toplamda 14 kişi (%16,7), antikolinerjik eklenen Monoterapi grubunda 1 kişi (%2,4), politerapi grubunda 3 kişi (%7,1), toplamda 4 kişi (%4,8), çeşitli kombinasyonlar her iki grupta düşük sıklıkta gözlenmiştir. Ekleme tedavi açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p>0,05) (Tablo 4).

Tablo 4: Monoterapi ve Politerapi Alan Hastaların Antipsikotik Kullanımlarına Göre Karşılaştırılması

	Monoterapi (n=42)		Politerapi (n=42)		Total		Ki Kare	p
	N	%	N	%	N	%		
Antipsikotik İlaç							8,700 [a]	**0,012***
Atipik	41	97,60%	35	83,30%	76	90,50%		
Tipik	1	2,40%	0	0,00%	1	1,20%		
Tipik + Atipik	0	0,00%	7	16,70%	7	8,30%		
Monoterapi Antipsikotik Türü								
Plp	8	19,00%						
Olz	6	14,30%						
Clo	2	4,80%						
Ris	8	19,00%						
Ari	15	35,70%						
Qet	0	0,00%						
Asl	2	4,80%						
Hal	1	2,40%						
Politerapi Antipsikotik Kombinasyonu								
Arip+ Pal			1	2,4%				
Arip+Olz			4	9,5%				
Arip+ Tipik			1	2,4%				
Arip+Risperidon			1	2,4%				
Risperidon+Ketiapin			1	2,4%				
Ris + Olanzapin			3	7,1%				
Olanzapin+Paliperidon			5	11,9%				
Paliperidon+Ketiapin			1	2,4%				
Klozapin+Tipik			4	9,5%				
Klozapin+Atipik			11	26,2%				
2 Atipik+1 Tipik			4	9,5%				
3 Atipik			6	14,3%				
LAİ							4,805[a]	**0,028***
Yok	24	57,10%	14	33,30%	38	45,20%		
Var	18	42,90%	28	66,70%	46	54,80%		
Ekleme Tedavi							5,996[b]	0,420
Yok	32	76,20%	25	59,50%	57	67,90%		
Antiepileptik	1	2,40%	1	2,40%	2	2,40%		
Antidepresan	6	14,30%	8	19,00%	14	16,70%		
Antikolinerjik	1	2,40%	3	7,10%	4	4,80%		
Ae+ Ak	0	0,00%	2	4,80%	2	2,40%		
Ad + Ak	2	4,80%	1	2,40%	3	3,60%		
Ae + Ad	0	0,00%	2	4,80%	2	2,40%		

a:Pearson Ki Kare
b: Fischer'ın Exact Testi
*Kalın gösterin p değerleri istatistiksel olarak anlamlıdır. * p<0,05 **p<0,001

4.2. GRUPLAR ARASINDA YÜRÜTÜCÜ BİLİŞSEL İŞLEV TEST SONUÇLARININ KARŞILAŞTIRILMASI

4.2.1. Monoterapi ve Politerapi Alan Hastaların Yürütücü Bilişsel İşlev Test Sonuçlarına Göre Karşılaştırılması

Monoterapi grubunun PCET DY puanı ortancası 29 (14,25-40,5), politerapi grubunun ise 27 (16-37,5) olarak saptanmıştır. Gruplar arasında PCET DY açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p = 0,741) (Tablo 5).

Monoterapi grubunun PCET DS puanı ortancası 51 (48-97), politerapi grubunun ise 48 (48-100,25) olarak saptanmıştır. PCET DS açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p = 0,650) (Tablo 5).

Monoterapi grubunun PCET YS ortancası 3113 (2612-4614), politerapi grubunun ise 2764 (2345-3943) olarak saptanmıştır. Gruplar arasında PCET YS açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p = 0,094) (Tablo 5).

Monoterapi grubunun PCET KS puanı ortancası 0,5 (0-2), politerapi grubunun ise 0,5 (0-2) olarak saptanmıştır. PCET KS açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p = 0,774) (Tablo 5).

Monoterapi grubunun LNB-2 DY puanı ortancası 40 (36-42), politerapi grubunun ise ise 38 (35-40,25) olarak saptanmıştır. LNB-2 DY açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p = 0,098) (Tablo 5).

Monoterapi grubunun LNB-2 YS ortanca değeri 489,75 (435-584), politerapi grubunun ise 497,25 (439-590) olarak saptanmıştır. Gruplar arasında LNB-2 YS açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p = 0,642) (Tablo 5).

Monoterapi grubunun LNB-2&LNB-1 DY puanı ortanca değeri 25 (22-27), politerapi grubunun ise 23 (20-25,25) olarak saptanmıştır. LNB-2&LNB-1 DY açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p = 0,098) (Tablo 5).

Monoterapi grubunun LNB-2&LNB-1 YS ortanca değeri 515 (434-665), politerapi grubunun ise ise 553 (450-654) olarak saptanmıştır. Gruplar arasında LNB-2&LNB-1 YS açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p = 0,751) (Tablo 5).

Monoterapi grubunun CPT-R DY puanı ortanca değeri 28,5 (24-30), politerapi grubunun ise 28 (26-30) olarak saptanmıştır. CPT-R DY açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p = 0,774) (Tablo 5).

Monoterapi grubunun CPT-R YS ortanca değeri 487,25 (433-536), politerapi grubunun ise 465 (435-512) olarak saptanmıştır. CPT-R YS açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p = 0,558) (Tablo 5).

Monoterapi grubunun CPT-H DY puanı ortanca değeri 24 (19-28), politerapi grubunun ise 22 (17-28) olarak saptanmıştır. Gruplar arasında CPT-H DY açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p = 0,276) (Tablo 5).

Monoterapi grubunun CPT-H YS ortanca değeri 544,5 (490-602), politerapi grubunun ise 534,5 (482-589) olarak saptanmıştır. Gruplar arasında CPT-H YS açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p = 0,575) (Tablo 5).

Tablo 5: Monoterapi ve Politerapi Alan Hastaların Yürütücü Bilişsel İşlev Test Sonuçlarına Göre Karşılaştırılması

	Monoterapi (n=42) Median (Q1-Q3)	Politerapi (n=42) Median (Q1-Q3)	p
PCET DY	29 (14,25-40,5)	27 (16-37,5)	0,741
PCET DS	51 (48-97)	48 (48-100,25)	0,650
PCET YS	3113 (2612-4614)	2764 (2345-3943)	0,094
PCET KS	0,5 (0-2)	0,5 (0-2)	0,774
LNB-2 DY	40 (36-42)	38 (35-40,25)	0,098
LNB-2 YS	489,75 (435-584)	497,25 (439-590)	0,642
LNB-2&LNB-1 DY	25 (22-27)	23 (20-25,25)	0,098
LNB-2&LNB-1 YS	515 (434-665)	553 (450-654)	0,751
CPT-R DY	28,5 (24-30)	28 (26-30)	0,774
CPT-R YS	487,25 (433-536)	465 (435-512)	0,558
CPT-H DY	24 (19-28)	22 (17-28)	0,276
CPT-H YS	544,5 (490-602)	534,5 (482-589)	0,575

PCET: Koşullu Dışarıda Bırakma Testi, LNB-2: Harf-N-Geri (2-geri) Testi, LNB-1: Harf-N-Geri (1-geri) Testi, CPT: Sürekli Performans Testi(R:rakam, H:harf), DY: Doğru Yanıt, YS: Yanıt Süresi, DS: Deneme Sayısı, KS: Başarılan Kategori Sayısı
Mann-Whitney U testi kullanılmıştır.
*Kalın gösterin p değerleri istatistiksel olarak anlamlıdır.
* p<0,05 **p<0,001

4.2.2. Klorpromazin Günlük Eşdeğer Dozu 500mg/g Altı ve Üstü Grupların Yürütücü Bilişsel İşlev Test Sonuçlarına Göre Karşılaştırılması

500 mg altı grubunun PCET DY puanı ortanca değeri 29 (14-40), 500 mg üstü grubunun ise 27 (16-36,25) olarak saptanmıştır. PCET DY açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p = 0,564) (Tablo 6).

500 mg altı grubunun PCET DS puanı ortanca değeri 71 (48-104), 500 mg üstü grubunun ise 48 (48-96) olarak saptanmıştır. PCET DS açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p = 0,212) (Tablo 6).

500 mg altı grubunun PCET YS ortanca değeri 3113 (2612-4555), 500 mg üstü grubunun ise 2791 (2371-3943) olarak saptanmıştır. PCET YS açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p = 0,166) (Tablo 6).

500 mg altı grubunun PCET KS puanı ortanca değeri 1 (0-2), 500 mg üstü grubunun ise 0 (0-2) olarak saptanmıştır. PCET KS açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p = 0,321) (Tablo 6).

500 mg altı grubunun LNB-2 DY ortanca değeri 40 (36-42), 500 mg üstü grubunun ise 38 (35-41) olarak saptanmıştır. LNB-2 DY açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p = 0,109) (Tablo 6).

500 mg altı grubunun LNB-2 YS ortanca değeri 493 (438-580), 500 mg üstü grubunun ise 497,25 (438-599) olarak saptanmıştır. LNB-2 YS açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p = 0,697) (Tablo 6).

500 mg altı grubunun LNB-2 & LNB-1 DY puanı ortanca değeri 25 (22-27), 500 mg üstü grubunun ise 23 (20-26) olarak saptanmıştır. LNB-2 & LNB-1 DY açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p = 0,109) (Tablo 6).

500 mg altı grubunun LNB-2 & LNB-1 YS ortanca değeri 515 (434-646,5), 500 mg üstü grubunun ise 553 (450-680) olarak saptanmıştır. LNB-2 & LNB-1 YS açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p = 0,707) (Tablo 6).

500 mg altı grubunun CPT-R DY puanı ortanca değeri 28,5 (24-30), 500 mg üstü grubunun ise 28 (25,75-29,25) olarak saptanmıştır. CPT-R DY açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p = 0,964) (Tablo 6).

500 mg altı grubunun CPT-R YS ortanca değeri 475 (433-531), 500 mg üstü grubunun ise 476,25 (435-519) olarak saptanmıştır. CPT-R YS açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p = 0,897) (Tablo 6).

500 mg altı grubunun CPT-H DY puanı ortanca değeri 23 (17-28), 500 mg üstü grubunun ise 24 (18-28) olarak saptanmıştır. CPT-H DY açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p = 0,747) (Tablo 6).

500 mg altı grubunun CPT-H YS ortanca değeri 534 (487-597), 500 mg üstü grubunun ise 543,5 (482-596) olarak saptanmıştır. CPT-H YS açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p = 0,767) (Tablo 6).

Tablo 6: Klorpromazin Günlük Eşdeğer Dozu 500mg/g Altı ve Üstü Grupların Yürütücü Bilişsel İşlev Test Sonuçlarına Göre Karşılaştırılması

	500mg alt (n=42) Median (Q1-Q3)	500mg üstü (n=42) Median (Q1-Q3)	p
PCET DY	29 (14 -40)	27 (16-36,25)	0,564
PCET DS	71 (48-104)	48 (48-96)	0,212
PCET YS	3113 (2612 -4555)	2791 (2371 -394)	0,166
PCET KS	1 (0-2)	0 (0-2)	0,321
LNB-2 DY	40 (36-42)	38 (35-41)	0,109
LNB-2 YS	493 (438 -580)	497,25 (438 -599)	0,697
LNB-2&LNB-1 DY	25 (22-27)	23 (20-26)	0,109
LNB-2&LNB-1 YS	515 (434 -646,5)	553 (450 -680)	0,707
CPT-R DY	28,5 (24-30)	28 (25,75-29,25)	0,964
CPT-R YS	475 (433 -531)	476,25 (435 -519)	0,897
CPT-H DY	23 (17-28)	24 (18-28)	0,747
CPT-H YS	534 (487-597)	543,5 (482 -596)	0,767

PCET: Koşullu Dışarıda Bırakma Testi, LNB-2: Harf-N-Geri (2-geri) Testi, LNB-1: Harf-N-Geri (1-geri) Testi, CPT: Sürekli Performans Testi(R:rakam, H:harf), DY: Doğru Yanıt, YS: Yanıt Süresi, DS: Deneme Sayısı, KS: Başarılan Kategori Sayısı
Mann-Whitney U testi kullanılmıştır.
*Kalın gösterin p değerleri istatistiksel olarak anlamlıdır.
* p<0,05 **p<0,001

4.3. GRUPLAR ARASINDA BELLEK TEST SONUÇLARININ KARŞILAŞTIRILMASI

4.3.1. Monoterapi ve Politerapi Alan Hastaların Bellek Test Sonuçlarına Göre Karşılaştırılması

Monoterapi grubunun Yüzsel Bellek Testi - Doğru Yanıt ortanca değeri 27 (25-30), politerapi grubunun ise 27 (24-30) olarak saptanmıştır. Yüzsel Bellek Testi - Doğru Yanıt açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p = 0,371) (Tablo 7).

Monoterapi grubunun Yüzsel Bellek Testi - Yanıt Süresi ortanca değeri 2288 (1833-2559), politerapi grubunun ise 1918 (1606-2249) olarak saptanmıştır. Yanıt süresi politerapi grubunda monoterapi grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır (p = 0,012) (Tablo 7).

Monoterapi grubunun Gecikmeli Yüzsel Bellek Testi - Doğru Yanıt ortanca değeri 31 (28-32), politerapi grubunun ise 27,5 (25-30) olarak saptanmıştır. Gecikmeli Yüzsel Bellek Testi - Doğru Yanıt politerapi grubunda monoterapi grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır (p = 0,001) (Tablo 7).

Monoterapi grubunun gecikmeli Yüzsel Bellek Testi - Yanıt Süresi ortanca değeri 1997 (1673-2581), politerapi grubunun ise 1793 (1447-2150) olarak saptanmıştır. Gecikmeli Yüzsel Bellek Testi - Yanıt Süresi politerapi grubunda monoterapi grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır (p = 0,021) (Tablo 7).

Monoterapi grubunun Görsel Cisim Öğrenme Testi - Doğru Yanıt ortanca değeri 13 (11-15,25), politerapi grubunun ise 14 (11,75-15) olarak saptanmıştır. Görsel Cisim Öğrenme Testi - Doğru Yanıt açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p = 0,752) (Tablo 7).

Monoterapi grubunun Görsel Cisim Öğrenme Testi - Yanıt Süresi ortanca değeri 2070 (1646-2597), politerapi grubunun ise 1687 (1456-2166) olarak saptanmıştır. Görsel Cisim Öğrenme Testi - Yanıt Süresi politerapi grubunda monoterapi grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır (p = 0,020) (Tablo 7).

Monoterapi grubunun Gecikmeli Görsel Cisim Öğrenme Testi - Doğru Yanıt ortanca değeri 12 (10-15), politerapi grubunun ise 12 (10-14) olarak saptanmıştır. Gecikmeli Görsel Cisim Öğrenme Testi - Doğru Yanıt açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p = 0,595) (Tablo 7).

Monoterapi grubunun Gecikmeli Görsel Cisim Öğrenme Testi - Yanıt Süresi ortanca değeri 1776 (1554-2412), politerapi grubunun ise 1633 (1356-2046) olarak saptanmıştır. Gecikmeli Görsel Cisim Öğrenme Testi - Yanıt Süresi ortalaması açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p = 0,081) (Tablo 7).

Tablo 7: Monoterapi ve Politerapi Alan Hastaların Epizodik ve Gecikmiş Bellek Testleri Skorlarına Göre Karşılaştırılması

	Monoterapi (n=42) Median (Q1-Q3)	Politerapi (n=42) Median (Q1-Q3)	p
FMT DY	27 (25-30)	27 (24-30)	0,371
FMT YS	2288 (1833-2559)	1918 (1606-2249)	**0,012***
DFMT DY	31 (28-32)	27,5 (25-30)	**0,001****
DFMT YS	1997 (1673-2581)	1793 (1447-2150)	**0,021***
VOLT DY	13 (11-15,25)	14 (11,75-15)	0,752
VOLT YS	2070 (1646-2597)	1687 (1456-2166)	**0,020***
DVOLT DY	12 (10-15)	12 (10-14)	0,595
DVOLT YS	1776 (1554-2412)	1633 (1356-2046)	0,081

FMT: Yüzsel Bellek Testi, DFMT: Gecikmeli Yüzsel Bellek Testi, VOLT: Görsel Cisim Öğrenme Testi, DVOLT: Gecikmeli Görsel Cisim Öğrenme Testi, DY: Doğru Yanıt, YS: Yanıt Süresi
Mann-Whitney U testi kullanılmıştır.
*Kalın gösterin p değerleri istatistiksel olarak anlamlıdır.
* p<0,05 **p<0,001

4.3.2. Klorpromazin Günlük Eşdeğer Dozu 500mg/g Altı ve Üstü Grupların Bellek Test Sonuçlarına Göre Karşılaştırılması

500 mg altı grubunun FMT DY puanı ortanca değeri 27,5 (25-30), 500 mg üstü grubunun ise 26,5 (24-30) olarak saptanmıştır. FMT DY açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p = 0,275) (Tablo 8).

500 mg altı grubunun FMT YS ortanca değeri 2273 (1841-2559), 500 mg üstü grubunun ise 1918,5 (1575-2260) olarak saptanmıştır. FMT YS açısından 500 mg altı

grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek bir süre saptanmıştır (p = 0,012) (Tablo 8).

500 mg altı grubunun DFMT DY puanı ortanca değeri 30,5 (28-32), 500 mg üstü grubunun ise 27,5 (25,75-31,25) olarak saptanmıştır. DFMT DY açısından 500 mg altı grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek puan saptanmıştır (p = 0,004) (Tablo 8).

500 mg altı grubunun DFMT YS ortanca değeri 1997,5 (1710-2543), 500 mg üstü grubunun ise 1776,5 (1442-2199) olarak saptanmıştır. DFMT YS açısından 500 mg altı grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek bir süre saptanmıştır (p = 0,017) (Tablo 8).

500 mg altı grubunun VOLT DY puanı ortanca değeri 14 (12-16), 500 mg üstü grubunun ise 13 (11-15) olarak saptanmıştır. VOLT DY açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p = 0,330) (Tablo 8).

500 mg altı grubunun VOLT YS ortanca değeri 2098 (1693-2502), 500 mg üstü grubunun ise 1661,5 (1438-2093) olarak saptanmıştır. VOLT YS açısından 500 mg altı grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek bir süre saptanmıştır (p = 0,010) (Tablo 8).

500 mg altı grubunun DVOLT DY puanı ortanca değeri 13 (11-15), 500 mg üstü grubunun ise 11 (10-13) olarak saptanmıştır. DVOLT DY açısından 500 mg altı grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek bir puan saptanmıştır (p = 0,023) (Tablo 8).

500 mg altı grubunun DVOLT YS ortanca değeri 1835 (1554-2418), 500 mg üstü grubunun ise 1623 (1356-1872) olarak saptanmıştır. DVOLT YS açısından 500 mg altı grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek bir süre saptanmıştır (p = 0,037) (Tablo 8).

Tablo 8: Klorpromazin Günlük Eşdeğer Dozu 500mg/g Altı ve Üstü Grupların Epizodik ve Gecikmiş Bellek Testleri Skorlarına Göre Karşılaştırılması

	500mg alt (n=42) Median (Q1-Q3)	500mg üstü (n=42) Median (Q1-Q3)	p
FMT DY	27,5 (25-30)	26,5 (24-30)	0,275
FMT YS	2273 (1841 -2559	1918,5 (1575 -2260)	**0,012***
DFMT DY	30,5 (28-32)	27,5 (25,75-31,25)	**0,004***
DFMT YS	1997,5 (1710 - 2543)	1776,5 (1442 -2199)	**0,017***
VOLT DY	14 (12-16)	13 (11-15)	0,330
VOLT YS	2098 (1693 -2502)	1661,5 (1438 -2093)	**0,010***
DVOLT DY	13 (11-15)	11 (10-13)	**0,023***
DVOLT YS	1835 (1554 -2418)	1623 (1356 -1872)	**0,037***

FMT: Yüzsel Bellek Testi, DFMT: Gecikmeli Yüzsel Bellek Testi, VOLT: Görsel Cisim Öğrenme Testi, DVOLT: Gecikmeli Görsel Cisim Öğrenme Testi, DY: Doğru Yanıt, YS: Yanıt Süresi
Mann-Whitney U testi kullanılmıştır.
*Kalın gösterin p değerleri istatistiksel olarak anlamlıdır.
* p<0,05 **p<0,001

4.4. GRUPLAR ARASINDA SOSYAL BİLİŞ TEST SONUÇLARININ KARŞILAŞTIRILMASI

4.4.1. Monoterapi ve Politerapi Alan Hastaların Sosyal Biliş Test Sonuçlarına Göre Karşılaştırılması

Monoterapi grubunun ER-40 DY ortanca değeri 30 (24,75-32,25), politerapi grubunun değeri ise 30 (25-32,25) olarak saptanmıştır. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p = 0,932) (Tablo 9).

Monoterapi grubunun ER-40 YS ortanca değeri 3055 (2470-3938), politerapi grubunun ise 2944 (2468-4511) olarak saptanmıştır. Yanıt süresi açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p = 0,993) (Tablo 9).

Monoterapi grubunda ER-40 DKI (Doğru Kızgın Yanıt) ortanca değer 4 (3-5), politerapi grubunda ise 4 (3-5) olarak saptanmıştır. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p = 0,725) (Tablo 9).

Monoterapi grubunun ER-40 DKO (Doğru Korku Yanıt) ortanca değeri 6 (5-7), politerapi grubunun ise 6 (5-7) olarak saptanmıştır. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p = 0,406) (Tablo 9).

Monoterapi grubunun ER-40 DM (Doğru Mutlu Yanıt) ortanca değeri 8 (7-8), politerapi grubunun 8 (7-8) olarak saptanmıştır. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p = 0,749) (Tablo 9).

Monoterapi grubunda ER-40 DÜ (Doğru Üzgün Yanıt) ortanca değer 6 (5-7), politerapi grubunda ise 6 (4,75-6,25) olarak saptanmıştır. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p = 0,296) (Tablo 9).

Monoterapi grubunda ER-40 DN (Doğru Nötr Yanıt) ortanca değeri 6,5 (4-8), politerapi grubunda ise 6,5 (2,75-8) olarak hesaplanmıştır. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p = 0,705) (Tablo 9)

Monoterapi grubunun ER-40 YPKI (Yanlış Kızgın Yanıt) ortanca değeri 0 (0-1), politerapi grubunun ise 0 (0-1) olarak saptanmıştır. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p = 0,793) (Tablo 9).

Monoterapi grubunda ER-40 YPKO (Yanlış Korku Yanıt) ortanca değer 1 (0-2), politerapi grubunda ise 2 (1-3) olarak saptanmıştır. Politerapi grubunda yanlış korku yanıtı monoterapi grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek saptanmıştır (p = 0,020) (Tablo 9).

Monoterapi grubunun ER-40 YPM (Yanlış Mutlu Yanıt) ortanca değeri 1 (0-2), politerapi grubunun ise 1 (0-3) olarak hesaplanmıştır. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p = 0,219) (Tablo 9).

Monoterapi grubunda ER-40 YPÜ (Yanlış Üzgün Yanıt) ortanca değer 2,5 (1-5), politerapi grubunda 2 (1-4) olarak saptanmıştır. Gruplar arasında bu istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p = 0,395) (Tablo 9).

Monoterapi grubunun ER-40 YPN (Yanlış Nötr Yanıt) ortanca değeri 4 (2-6,25), politerapi grubunun ortanca değeri ise 3 (2-5,25) olarak saptanmıştır. Yanlış nötr yanıt açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p = 0,156) (Tablo 9).

Tablo 9: Monoterapi ve Politerapi Alan Hastaların Yüzlerden Duygu Tanıma Testleri Skorlarına Göre Karşılaştırılması

	Monoterapi (n=42) Median (Q1-Q3)	Politerapi (n=42) Median (Q1-Q3)	p
ER-40 DY	30 (24,75-32,25)	30 (25-32,25)	0,932
ER-40 YS	3055 (2470-3938)	2944 (2468-4511)	0,993
ER-40 DKI	4 (3-5)	4 (3-5)	0,725
ER-40 DKO	6 (5-7)	6 (5-7)	0,406
ER-40 DM	8 (7-8)	8 (7-8)	0,749
ER-40 DÜ	6 (5-7)	6 (4,75-6,25)	0,296
ER-40 DN	6,5 (4-8)	6,5 (2,75-8)	0,705
ER-40 YPKI	0 (0-1)	0 (0-1)	0,793
ER-40 YPKO	1 (0-2)	2 (1-3)	**0,020***
ER-40 YPM	1 (0-2)	1 (0-3)	0,219
ER-40 YPÜ	2,5 (1-5)	2 (1-4)	0,395
ER-40 YPN	4 (2-6,25)	3 (2-5,25)	0,156

ER40: Duygu Tanıma Testi, DY: Doğru Yanıt, YS: Yanıt Süresi, DKI: Doğru Kızgın Yanıt, DKO: Doğru Korku Yanıt, DM: Doğru Mutlu Yanıt, DÜ: Doğru Üzgün Yanıt, DN: Doğru Nötr Yanıt, YPKI: Yanlış Kızgın Yanıt, YPKO: Yanlış Korku Yanıt, YPM: Yanlış Mutlu Yanıt, YPÜ: Yanlış Üzgün Yanıt, YPN: Yanlış Nötr Yanıt.
Mann-Whitney U testi kullanılmıştır.
*Kalın gösterin p değerleri istatistiksel olarak anlamlıdır.
* p<0,05 **p<0,001

4.4.2. Klorpromazin Günlük Eşdeğer Dozu 500mg/g Altı ve Üstü Grupların Sosyal Biliş Test Sonuçlarına Göre Karşılaştırılması

500 mg altı grubunun ER-40 DY puanı ortanca değeri 30 (25-33), 500 mg üstü grubunun ise 29 (24,75-31,25) olarak saptanmıştır. ER-40 DY açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p = 0,440) (Tablo 10).

500 mg altı grubunun ER40 YS puanı ortanca değeri 3055 (2513-3972), 500 mg üstü grubunun ise 2934 (2454-4127) olarak saptanmıştır. ER40 YS açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p = 0,707) (Tablo 10).

500 mg altı grubunun ER40 DKI puanı ortanca değeri 4 (3-5), 500 mg üstü grubunun ise 4 (3-5) olarak saptanmıştır. ER40 DKI açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p = 0,774) (Tablo 10).

500 mg altı grubunun ER40 DKO puanı ortanca değeri 6 (4,75-7), 500 mg üstü grubunun ise 6 (5-7) olarak saptanmıştır. ER40 DKO açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p = 0,183) (Tablo 10).

500 mg altı grubunun ER40 DM puanı ortanca değeri 8 (7-8), 500 mg üstü grubunun ise 8 (8-8) olarak saptanmıştır. ER40 DM açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p = 0,548) (Tablo 10).

500 mg altı grubunun ER40 DÜ puanı ortanca değeri 6 (5-7), 500 mg üstü grubunun ise 6 (4-6) olarak saptanmıştır. ER40 DÜ açısından 500 mg altı grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek puan saptanmıştır (p = 0,024) (Tablo 10).

500 mg altı grubunun ER40 DN puanı ortanca değeri 7 (4-8), 500 mg üstü grubunun ise 6 (2-7) olarak saptanmıştır. ER40 DN açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p = 0,356) (Tablo 10).

500 mg altı grubunun ER40 YPKI puanı ortanca değeri 0 (0-1), 500 mg üstü grubunun ise 0 (0-1) olarak saptanmıştır. ER40 YPKI açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p = 0,793) (Tablo 10).

500 mg altı grubunun ER40 YPKO puanı ortanca değeri 1 (0-2), 500 mg üstü grubunun ise 2 (1-3) olarak saptanmıştır. ER40 YPKO açısından 500 mg altı grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük puan saptanmıştır (p = 0,008) (Tablo 10).

500 mg altı grubunun ER40 YPM puanı ortanca değeri 1 (0-2), 500 mg üstü grubunun ise 1 (0-2,25) olarak saptanmıştır. ER40 YPM açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p = 0,144) (Tablo 10).

500 mg altı grubunun ER40 YPÜ puanı ortanca değeri 3 (1-5), 500 mg üstü grubunun ise 2 (1-4) olarak saptanmıştır. ER40 YPÜ açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p = 0,240) (Tablo 10).

500 mg altı grubunun ER40 YPN puanı ortanca değeri 4 (2-6), 500 mg üstü grubunun ise 3,5 (2-6) olarak saptanmıştır. ER40 YPN açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p = 0,576) (Tablo 10).

Tablo 10: Klorpromazin Günlük Eşdeğer Dozu 500mg/g Altı ve Üstü Grupların Yüzlerden Duygu Tanıma Testleri Skorlarına Göre Karşılaştırılması

	500mg alt (n=42) Median (Q1-Q3)	500mg üstü (n=42) Median (Q1-Q3)	p
ER-40 DY	30 (25-33)	29 (24,75-31,25)	0,440
ER40 YS	3055 (2513 -3972)	2934 (2454-4127)	0,707
ER40 DKI	4 (3-5)	4 (3-5)	0,774
ER40 DKO	6 (4,75-7)	6 (5-7)	0,183
ER40 DM	8 (7-8)	8 (8-8)	0,548
ER40 DÜ	6 (5-7)	6 (4-6)	**0,024***
ER40 DN	7 (4-8)	6 (2-7)	0,356
ER40 YPKI	0 (0-1)	0 (0-1)	0,793
ER40 YPKO	1 (0-2)	2 (1-3)	**0,008***
ER40 YPM	1 (0-2)	1 (0-2,25)	0,144
ER40 YPÜ	3 (1-5)	2 (1-4)	0,240
ER40 YPN	4 (2-6)	3,5 (2-6)	0,576

ER40: Duygu Tanıma Testi, DY: Doğru Yanıt, YS: Yanıt Süresi, DKI: Doğru Kızgın Yanıt, DKO: Doğru Korku Yanıt, DM: Doğru Mutlu Yanıt, DÜ: Doğru Üzgün Yanıt, DN: Doğru Nötr Yanıt, YPKI: Yanlış Kızgın Yanıt, YPKO: Yanlış Korku Yanıt, YPM: Yanlış Mutlu Yanıt, YPÜ: Yanlış Üzgün Yanıt, YPN: Yanlış Nötr Yanıt.
Mann-Whitney U testi kullanılmıştır.
*Kalın gösterin p değerleri istatistiksel olarak anlamlıdır.
* p<0,05 **p<0,001

4.5. GRUPLAR ARASINDA MOTOR VE SENSORİMOTOR TEST SONUÇLARININ KARŞILAŞTIRILMASI

4.5.1. Monoterapi ve Politerapi Alan Hastaların Motor ve Sensorimotor Test Sonuçlarına Göre Karşılaştırılması

Monoterapi grubunun MPT DY (Doğru Yanıt) puanı ortancası 20 (20-20), politerapi grubunun ise da 20 (20-20) olarak saptanmıştır. Gruplar arasında MPT DY açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p = 0,317) (Tablo 11).

Monoterapi grubunun MPT YS (Yanıt Süresi) ortancası 1035 (830-1214), politerapi grubunun ise 866,25 (723-1158) olarak saptanmıştır. Gruplar arasında MPT YS açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p = 0,154) (Tablo 11).

Monoterapi ve politerapi gruplarının SCFT Sağ/Sol El sonuçları ortancası 0 (0-0) olarak saptanmıştır. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p = 0,239) (Tablo 11).

Monoterapi grubunun SCFT BTS (Baskın El Tıklama Sayısı) ortancası 500 (430-573), politerapi grubunun ise 535 (454-596) olarak saptanmıştır. SCFT BTS açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p = 0,376) (Tablo 11).

Monoterapi grubunun SCFT BOTS (Baskın Olmayan El Tıklama Sayısı) ortancası 483 (355-545), politerapi grubunun ise 496 (400-549) olarak saptanmıştır. Gruplar arasında SCFT BOTS açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p = 0,434) (Tablo 11).

Monoterapi grubunun SCFT STS (Standart Tıklama Süresi) ortancası 9 (7-12,25), politerapi grubunun ise 11,5 (9-16) olarak saptanmıştır. SCFT STS, politerapi grubunda, monoterapi grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek saptanmıştır (p = 0,013) (Tablo 11).

Tablo 11: Monoterapi ve Politerapi Alan Motor ve Sensorimotor Hız Skorlarına Göre Karşılaştırılması

	Monoterapi (n=42) Median (Q1-Q3)	Politerapi (n=42) Median (Q1-Q3)	p
MPT DY	20 (20-20)	20 (20-20)	0,317
MPT YS	1035 (830-1214)	866,25 (723-1158)	0,154
SCFT-sağ/sol el	0 (0-0)	0 (0-0)	0,239
SCFT BTS	500 (430-573)	535 (454-596)	0,376
SCFT BOTS	483 (355-545)	496 (400-549)	0,434
SCFT STS	9 (7-12,25)	11,5 (9-16)	**0,013***

MPT: Motor Praksi Testi, SCFT: Kısa Komputerize Parmak Vurma Testi, BTS: Baskın el tıklama sayısı, BOTS: Baskın Olmayan El tıklama sayısı.
Mann-Whitney U testi kullanılmıştır.
*Kalın gösterin p değerleri istatistiksel olarak anlamlıdır.
* p<0,05 **p<0,001

4.5.2. Klorpromazin Günlük Eşdeğer Dozu 500mg/g Altı ve Üstü Grupların Motor ve Sensorimotor Test Sonuçlarına Göre Karşılaştırılması

500 mg altı grubunun MPT DY puanı ortanca değeri 20 (20-20), 500 mg üstü grubunun ise 20 (20-20) olarak saptanmıştır. MPT DY açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p = 0,317) (Tablo 12).

500 mg altı grubunun MPT YS puanı ortanca değeri 1017 (823-1214), 500 mg üstü grubunun ise 887 (723-1223) olarak saptanmıştır. MPT YS açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p = 0,238) (Tablo 12).

500 mg altı grubunun SCFT-sağ/sol el ortanca değeri 0 (0-0), 500 mg üstü grubunun ise 0 (0-0) olarak saptanmıştır. SCFT-sağ/sol el açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p = 0,695) (Tablo 12).

500 mg altı grubunun SCFT BTS puanı ortanca değeri 506,67 (430-573), 500 mg üstü grubunun ise 535 (454-596) olarak saptanmıştır. SCFT BTS açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p = 0,455) (Tablo 12).

500 mg altı grubunun SCFT BOTS puanı ortanca değeri 483 (355-545), 500 mg üstü grubunun ise 493,33 (400-549) olarak saptanmıştır. SCFT BOTS açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p = 0,543) (Tablo 12).

500 mg altı grubunun SCFT STS puanı ortanca değeri 9 (7-13), 500 mg üstü grubunun ise 11 (9-15,25) olarak saptanmıştır. SCFT STS açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p = 0,072) (Tablo 12).

Tablo 12: Klorpromazin Günlük Eşdeğer Dozu 500mg/g Altı ve Üstü Grupların Motor ve Sensorimotor Hız Skorlarına Göre Karşılaştırılması

	500mg alt (n=42) Median (Q1-Q3)	500mg üstü (n=42) Median (Q1-Q3)	p
MPT DY	20 (20-20)	20 (20-20)	0,317
MPT YS	1017 (823 -1214)	887 (723-1223)	0,238
SCFT-sağ/sol el	0 (0-0)	0 (0-0)	0,695
SCFT BTS	506,67 (430-573)	535 (454 -596)	0,455
SCFT BOTS)	483 (355-545)	493,33 (400 -549)	0,543
SCFT STS	9 (7-13)	11 (9-15,25)	0,072

MPT: Motor Praksi Testi, SCFT: Kısa Komputerize Parmak Vurma Testi, BTS: Baskın el tıklama sayısı, BOTS: Baskın Olmayan El tıklama sayısı.
Mann-Whitney U testi kullanılmıştır.
*Kalın gösterin p değerleri istatistiksel olarak anlamlıdır.
* p<0,05 **p<0,001

4.6. ANTİPSİKOTİK MONOTERAPİSİ KULLANAN HASTALARLA ANTİPSİKOTİK POLİTERAPİSİ KULLANAN HASTALAR ARASINDA YAN ETKİ, SOSYAL İŞLEVSELLİK VE ETKİNLİK ÖLÇEK VERİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Monoterapi grubunda UKU toplam skor ortanca değeri 4 (2 – 8,25), politerapi grubunda ise 8,5 (5 – 13,25) olarak saptanmıştır. Politerapi grubunda UKU toplam skoru monoterapi grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek saptanmıştır (p = 0,001).Monoterapi grubunda ruhsal yan etkiler toplam puanı ortanca değeri 3 (1 – 4), politerapi grubunda ise 4 (2 – 5) olarak saptanmıştır. Politerapi grubunda monoterapi grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek saptanmıştır (p = 0,044). Monoterapi grubunda nörolojik yan etkiler toplam puan ortanca değeri 0 (0 – 1), politerapi grubunda ise 1 (0 – 1,25) olarak saptanmıştır. Politerapi grubunda monoterapi grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek saptanmıştır (p = 0,012). Monoterapi grubunda otonomik yan etkiler toplam puan ortanca değeri 0 (0 – 1), politerapi grubunda ise 1 (0 – 3) olarak saptanmıştır. Politerapi grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek saptanmıştır (p = 0,001). Monoterapi grubunda diğer yan etkiler toplam puan ortanca

değeri 0,5 (0 – 2,25), politerapi grubunda ise 2 (1 – 4) olarak saptanmıştır. Politerapi grubunda monoterapi grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek saptanmıştır (p = 0,009) (Tablo 13).

Tablo 13: Antipsikotik Monoterapisi Kullanan Hastalarla Antipsikotik Politerapisi Kullanan Hastalar Arasında UKU Yan Etki Ölçeği Sonuçlarının Karşılaştırılması

	Monoterapi (n=42) Median (Q1-Q3)	Politerapi (n=42) Median (Q1-Q3)	p
UKU Toplam Skor	4 (2-8,25)	8,5 (5-13,25)	**0,001****
Ruhsal Yan Etkiler Toplam Puan	3 (1-4)	4 (2-5)	**0,044***
Nörolojik Yan Etkiler Toplam Puan	0 (0-1)	1 (0-1,25)	**0,012***
Otonomik Yan Etkiler Toplam Puan	0 (0-1)	1 (0-3)	**0,001****
Diğer Yan Etkiler Toplam Puan	0,5 (0-2,25)	2 (1-4)	**0,009***

Mann-Whitney U testi kullanılmıştır.
*Kalın gösterin p değerleri istatistiksel olarak anlamlıdır.
* p<0,05 **p<0,001

Monoterapi grubunda 42 kişinin 12'si (%28,6) cinsel yan etki yaşarken, 30'u (%71,4) yaşamamaktadır. Politerapi grubunda 42 kişinin 24'ü (%57,1) cinsel yan etki yaşarken, 18'i (%42,9) yaşamamaktadır. Toplamda cinsel yan etki yaşayan bireylerin oranı %42,9 (n=36) ve yaşamayanların oranı %57,1'dir (n=48). Cinsel yan etki açısından incelendiğinde politerapi ve monoterapi grubunda istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (χ^2=7,000, p=0,008) (Tablo 14).

Tablo 14: Antipsikotik Monoterapisi Kullanan Hastalarla Antipsikotik Politerapisi Kullanan Hastalar Arasında Cinsel Yan Etkinin Karşılaştırılması

	Monoterapi (n=42)		Politerapi (n=42)		Total		Ki Kare	p
Cinsel Yan Etki							7,000	**0,008***
Var	12	28,60%	24	57,10%	36	42,90%		
Yok	30	71,40%	18	42,90%	48	57,10%		

Fischer'ın Exact Testi*Kalın gösterin p değerleri istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0,05).

Monoterapi kullananların PSP güçlük düzeyi hafif olanlar 31 kişi (%64,6), orta olanlar 11 kişi (%32,4) ve ağır olan kimse saptanmamıştır. Politerapi kullananların ise PSP güçlük düzeyi hafif olanlar 17 kişi (%35,4), orta olanlar 23 kişi (%67,6) ve ağır olan 2 kişi (%100) saptanmıştır. PSP güçlük düzeyine göre incelendiğinde monoterapi alanlar ile politerapi alanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,05$) (Tablo 15).

Tablo 15: Antipsikotik Monoterapisi Kullanan Hastalarla Antipsikotik Politerapisi Kullanan Hastalar Arasında PSP Ölçeği Güçlük Düzeylerinin Karşılaştırılması

	Psp Güçlük Düzeyi						X^2	p
	0		1		2			
	N	%	N	%	N	%		
İlaç Kullanım Durumu							10,319	0,006*
Monoterapi	31	64,6%	11	32,4%	0	0,0%		
Politerapi	17	35,4%	23	67,6%	2	100,0%		

0: hiç/çok hafif işlevsellik yitimi 1:orta seviyede 1 veya 1den çok alanda değişsen işlevsellik yitimi 2:yakın desteği gerektiren ağır işlevsellik yitimi
Pearson Ki Kare uygulanmıştır
*Kalın gösterin p değerleri istatistiksel olarak anlamlıdır.
* $p<0,05$ **$p<0,001$

PSP toplam skor: Monoterapi grubunda PSP toplam skor ortanca değeri 85 (70 – 90), politerapi grubunda ise 65 (60 – 80) olarak saptanmıştır. Monoterapi grubunda PSP skoru istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek saptanmıştır ($p = 0,001$) (Tablo 16).

Tablo 16: Antipsikotik Monoterapisi Kullanan Hastalarla Antipsikotik Politerapisi Kullanan Hastalar Arasında PSP Ölçeği Toplam Puanlarının Karşılaştırılması

	Monoterapi (n=42) Median (Q1-Q3)	Politerapi (n=42) Median (Q1-Q3)	p
PSP Toplam Skor	85 (70-90)	65 (60-80)	**0,001****

Mann-Whitney U testi kullanılmıştır.
*Kalın gösterin p değerleri istatistiksel olarak anlamlıdır.
* p<0,05 **p<0,001

Monoterapi grubunda PANSS pozitif belirtiler ortanca değeri 12,5 (11 – 14), politerapi grubunda ise 12 (10 – 13) olarak saptanmıştır. Monoterapi grubunda PANSS negatif belirtiler ortanca değeri 14 (12 – 15,25), politerapi grubunda ise 15 (12 – 17) olarak saptanmıştır. Monoterapi grubunda PANSS genel belirtiler ortanca değeri 28 (26 – 30), politerapi grubunda ise 28 (25,75 – 31,25) olarak saptanmıştır. Monoterapi grubunda PANSS toplam puan ortanca değeri 55 (50 – 59), politerapi grubunda ise 55 (50,5 – 62) olarak saptanmıştır. Gruplar arasında PANSS pozitif, negatif, genel ve toplam puan açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p >0,05) (Tablo 17).

Tablo 17: Antipsikotik Monoterapisi Kullanan Hastalarla Antipsikotik Politerapisi Kullanan Hastalar Arasında PANSS Puanlarının Karşılaştırılması

	Monoterapi (n=42) Median (Q1-Q3)	Politerapi (n=42) Median (Q1-Q3)	p
PANSS Pozitif Belirtiler	12,5 (11-14)	12 (10-13)	0,551
PANSS Negatif Belirtiler	14 (12-15,25)	15 (12-17)	0,206
PANSS Genel Belirtiler	28 (26-30)	28 (25,75-31,25)	0,556
PANSS Toplam	55 (50-59)	55 (50,5-62)	0,542

Mann-Whitney U testi kullanılmıştır.
*Kalın gösterin p değerleri istatistiksel olarak anlamlıdır.
* p<0,05 **p<0,001

4.7. BİLİŞSEL İŞLEV VERİLERİYLE YAN ETKİ, SOSYAL İŞLEVSELLİK VE ETKİNLİK ARASINDAKİ İLİŞKİNİN İNCELENMESİ

Koşullu Dışarıda Bırakma Testi doğru yanıt skoru ile UKU toplam puan arasında negatif yönlü zayıf ilişki, PSP toplam puan arasında pozitif yönlü zayıf ilişki saptanmıştır. Koşullu Dışarıda Bırakma Testi toplam deneme sayısı skoru ile UKU toplam puan arasında negatif yönlü zayıf ilişki saptanmıştır. Koşullu Dışarıda Bırakma Testi başarılan kategori sayısı skoru ile UKU toplam puan arasında negatif yönlü zayıf ilişki, PSP toplam puan arasında pozitif yönlü zayıf ilişki saptanmıştır (Tablo 18).

Harf-N-Geri Testi 2 doğru yanıt skoru ile UKU toplam puan arasında negatif yönlü zayıf ilişki, PSP toplam puan arasında pozitif yönlü zayıf ilişki saptanmıştır. Harf-N-Geri Testi 2-geri & Harf-N-Geri Testi 1-geri toplam doğru yanıt skoru ile UKU toplam puan arasında negatif yönlü zayıf ilişki, PSP toplam puan arasında pozitif yönlü zayıf ilişki saptanmıştır (Tablo 18).

Sürekli Performans Testi-R yanıt süresi ile UKU toplam puan arasında pozitif yönlü çok zayıf ilişki saptanmıştır. Sürekli Performans Testi-H yanıt süresi ile UKU toplam puan arasında pozitif yönlü çok zayıf ilişki saptanmıştır (Tablo 18).

Tablo 18: Hastaların Ölçek Skorları ile Yürütücü Bilişsel İşlev Skorları Arasındaki Korelasyon

		UKU toplam skor	PSP Toplam Skor	PANSS Pozitif Belirtiler	PANSS Negatif Belirtiler	PANSS Genel Belirtiler	PANSS Toplam
PCET DY	r	**-,352****	**,333****	-0,083	0,021	-0,086	-0,069
	p	0,001	0,002	0,453	0,849	0,439	0,531
PCET DS	r	**-,284****	0,212	0,045	0,185	0,112	0,131
	p	0,009	0,053	0,683	0,092	0,308	0,235
PCET YS	r	0,000	0,055	-0,106	-0,172	-0,177	-0,205
	p	0,998	0,622	0,337	0,118	0,107	0,061
PCET KS	r	**-,430****	**,337****	-0,087	0,076	-0,092	-0,044
	p	0,000	0,002	0,433	0,494	0,406	0,693
LNB-2 DY	r	**-,323****	**,416****	0,020	-0,015	-0,030	-0,004
	p	0,003	0,000	0,860	0,895	0,786	0,968
LNB-2 YS	r	0,204	-0,161	,224*	0,020	0,069	0,102
	p	0,063	0,144	0,040	0,857	0,532	0,358
LNB-2&LNB-1 DY	r	**-,329****	**,424****	0,015	-0,014	-0,020	0,000
	p	0,002	0,000	0,890	0,901	0,856	0,997
LNB-2&LNB-1 YS	r	0,190	-0,134	0,200	-0,001	0,071	0,087
	p	0,084	0,225	0,068	0,994	0,524	0,430
CPT-R DY	r	-0,137	0,213	-0,074	-0,087	-0,097	-0,091
	p	0,215	0,052	0,502	0,433	0,378	0,413
CPT-R YS	r	**,249***	-0,091	0,181	0,008	0,086	0,096
	p	0,022	0,409	0,099	0,945	0,437	0,387
CPT-H DY	r	-0,065	0,139	0,123	-0,027	0,031	0,030
	p	0,556	0,206	0,266	0,810	0,781	0,788
CPT-H YS	r	**,256***	-0,125	0,056	-0,090	-0,058	-0,044
	p	0,019	0,260	0,616	0,420	0,602	0,691

PCET: Koşullu Dışarıda Bırakma Testi, LNB-2: Harf-N-Geri Testi, CPT: Sürekli Performans Testi, DY: Doğru Yanıt, YS: Yanıt Süresi.

- Spearman Korelasyon Analizi Uygulanmıştır. *Korelasyon p<0,05 düzeyinde anlamlıdır.**Korelasyon p<0,001 düzeyinde anlamlıdır.

Yüzsel Bellek Testi Doğru yanıt skoru ile UKU toplam puan arasında negatif yönlü zayıf, PSP toplam skoru arasında pozitif yönü zayıf ilişki saptanmıştır. Gecikmeli Yüzsel Bellek Testi Doğru yanıt skoru ile UKU toplam puan arasında negatif yönlü zayıf, PSP toplam skoru arasında pozitif yönü zayıf ilişki saptanmıştır. Gecikmeli Yüzsel Bellek Testi yanıt süresi ile PANSS toplam skor arasında negatif yönlü çok zayıf ilişki saptanmıştır (Tablo 19).

Görsel Cisim Öğrenme Testi doğru yanıt skoru ile UKU toplam puan arasında negatif yönlü çok zayıf ilişki saptanmıştır. Görsel Cisim Öğrenme Testi yanıt süresi ile PSP toplam puan arasında pozitif yönlü çok zayıf ilişki saptanmıştır. Gecikmeli Görsel Cisim Öğrenme Testi ile UKU toplam puan arasında negatif yönlü çok zayıf ilişki, PSP toplam puan arasında pozitif yönlü zayıf ilişki saptanmıştır (Tablo 19).

Tablo 19: Hastaların Ölçek Skorları ile Bellek Testleri Skorları Arasındaki Korelasyon

		UKU toplam skor	PSP Toplam Skor	PANSS Pozitif Belirtiler	PANSS Negatif Belirtiler	PANSS Genel Belirtiler	PANSS Toplam
FMT DY	r	**-,320****	**,263***	-0,213	-0,156	-0,122	-0,166
	p	0,003	0,016	0,051	0,155	0,268	0,131
FMT YS	r	-0,004	0,122	-0,105	-0,114	-0,080	-0,123
	p	0,969	0,267	0,340	0,304	0,468	0,265
DFMT DY	r	**-,313****	**,283****	-0,074	-0,087	-0,135	-0,102
	p	0,004	0,009	0,505	0,432	0,222	0,357
DFMT YS	r	-0,001	0,183	-0,145	-0,191	-0,197	**-,216***
	p	0,992	0,097	0,189	0,081	0,073	0,049
VOLT DY	r	**-,215***	0,165	-0,181	0,073	-0,047	-0,024
	p	0,050	0,133	0,100	0,509	0,674	0,828
VOLT YS	r	-0,125	**,236***	-0,184	-0,095	-0,151	-0,170
	p	0,257	0,031	0,094	0,392	0,170	0,122
DVOLT DY	r	**-,220***	**,283****	-0,156	-0,112	-0,050	-0,107
	p	0,045	0,009	0,156	0,311	0,649	0,333
DVOLT YS	r	-0,103	0,185	-0,125	-0,141	-0,094	-0,139
	p	0,353	0,093	0,256	0,201	0,396	0,208

FMT: Yüzsel Bellek Testi, DFMT: Gecikmeli Yüzsel Bellek Testi, VOLT: Görsel Cisim Öğrenme Testi, DVOLT: Gecikmeli Görsel Cisim Öğrenme Testi, , DY: Doğru Yanıt, YS: Yanıt Süresi.- Spearman Korelasyon Analizi Uygulanmıştır. *Korelasyon p<0,05 düzeyinde anlamlıdır. **Korelasyon p<0,001 düzeyinde anlamlıdır.

Duygu Tanıma Testi doğru yanıt skoru ile UKU toplam puan, PANSS negatif, genel ve toplam puan arasında negatif yönlü zayıf, PSP toplam skoru arasında pozitif yönü zayıf ilişki saptanmıştır (Tablo 20).

Duygu Tanıma Testi yanıt süresi ile UKU toplam puan arasında pozitif yönlü çok zayıf ilişki saptanmıştır (Tablo 20).

Duygu Tanıma Testi doğru korku yanıt skoru ile UKU toplam puan arasında negatif yönlü çok zayıf ilişki, PANSS genel ve toplam ile negatif yönlü zayıf ilişki saptanmıştır (Tablo 20).

Duygu Tanıma Testi doğru üzgün yanıt skoru ile UKU toplam puan arasında negatif yönlü çok zayıf ilişki, PSP toplam puan ile pozitif yönlü çok zayıf ilişki saptanmıştır (Tablo 20).

Duygu Tanıma Testi doğru nötr yanıt skoru ile PANSS negatif ve toplam puan ile negatif yönlü çok zayıf ilişki, UKU toplam puan arasında negatif yönlü zayıf ilişki saptanmıştır (Tablo 20).

Duygu Tanıma Testi yanlış kızgın yanıt skoru ile UKU toplam puan arasında negatif yönlü zayıf ilişki saptanmıştır (Tablo 20).

Duygu Tanıma Testi yanlış korku yanıt skoru ile UKU toplam puan arasında pozitif yönlü zayıf ilişki, PSP toplam puan ile negatif yönlü zayıf ilişki saptanmıştır (Tablo 20).

Duygu Tanıma Testi yanlış mutlu skoru ile PANSS negatif arasında pozitif yönlü zayıf ilişki saptanmıştır (Tablo 20).

Tablo 20: Hastaların Ölçek Skorları ile Duygu Tanıma Skorları Arasındaki Korelasyon

		UKU toplam skor	PSP Toplam Skor	PANSS Pozitif Belirtiler	PANSS Negatif Belirtiler	PANSS Genel Belirtiler	PANSS Toplam
ER-40 DY	r	**-,492****	**,302****	-0,171	**-,266***	**-,291****	**-,287****
	p	0,000	0,005	0,120	0,014	0,007	0,008
ER40 YS	r	**,249***	-0,041	-0,026	-0,175	-0,088	-0,133
	p	0,022	0,711	0,811	0,112	0,429	0,226

ER40: Duygu Tanıma Testi, DY: Doğru Yanıt, YS: Yanıt Süresi
- Spearman Korelasyon Analizi Uygulanmıştır.
*Korelasyon p<0,05 düzeyinde anlamlıdır.
**Korelasyon p<0,001 düzeyinde anlamlıdır

Tablo 20 (Devamı): Hastaların Ölçek Skorları ile Duygu Tanıma Skorları Arasındaki Korelasyon

		UKU toplam skor	PSP Toplam Skor	PANSS Pozitif Belirtiler	PANSS Negatif Belirtiler	PANSS Genel Belirtiler	PANSS Toplam
ER40 DKI	r	-0,174	0,185	-0,144	-0,188	-0,183	-0,208
	p	0,114	0,091	0,190	0,087	0,096	0,057
ER40 DKO	r	**-,248***	0,138	-0,156	-0,203	**-,365****	**-,299****
	p	0,023	0,212	0,157	0,065	0,001	0,006
ER40 DM	r	-0,203	0,213	-0,108	-0,088	-0,146	-0,117
	p	0,065	0,052	0,327	0,428	0,185	0,290
ER40 DÜ	r	**-,240***	**,234***	-0,004	-0,013	0,019	0,015
	p	0,028	0,032	0,969	0,906	0,865	0,895
ER40 DN	r	**-,364****	0,101	-0,156	**-,242***	-0,171	**-,216***
	p	0,001	0,361	0,157	0,026	0,120	0,049
ER40 YPKI	r	**,262***	-0,078	0,050	0,178	0,174	0,150
	p	0,016	0,481	0,653	0,105	0,113	0,173
ER40 YPKO	r	**,413****	**-,297****	0,110	0,002	0,081	0,077
	p	0,000	0,006	0,318	0,986	0,465	0,485
ER40 YPM	r	,235*	-0,069	0,210	**,241***	0,090	0,188
	p	0,031	0,530	0,055	0,027	0,417	0,088
ER40 YPÜ	r	0,149	0,052	-0,018	0,067	0,060	0,038
	p	0,177	0,638	0,869	0,546	0,585	0,730
ER40 YPN	r	0,034	-0,167	0,120	0,008	0,098	0,081
	p	0,762	0,128	0,278	0,944	0,376	0,464

ER40: Duygu Tanıma Testi, DKI: Doğru Kızgın Yanıt, DKO: Doğru Korku Yanıt, DM: Doğru Mutlu Yanıt, DÜ: Doğru Üzgün Yanıt, DN: Doğru Nötr Yanıt, YPKI: Yanlış Kızgın Yanıt, YPKO: Yanlış Korku Yanıt, YPM: Yanlış Mutlu Yanıt, YPÜ: Yanlış Üzgün Yanıt, YPN: Yanlış Nötr Yanıt, - Spearman Korelasyon Analizi Uygulanmıştır.

*Korelasyon p<0,05 düzeyinde anlamlıdır.

**Korelasyon p<0,001 düzeyinde anlamlıdır.

Motor Praksi Testi yanıt süresi ile UKU toplam puan arasında pozitif yönlü zayıf ilişki saptanmıştır (Tablo 21).

Kısa Komputerize Parmak Vurma Testi Baskın el tıklama sayısı ile PANSS negatif arasında negatif yönlü çok zayıf ilişki saptanmıştır. Kısa Komputerize Parmak Vurma Testi Baskın olmayan el tıklama sayısı ile UKU toplam puan arasında negatif yönlü çok zayıf ilişki, PANSS negatif arasında negatif yönlü çok zayıf ilişki saptanmıştır (Tablo 21).

Tablo 21: Hastaların Ölçek Skorları ile Duygu Tanıma Skorları Arasındaki Korelasyon

		UKU toplam skor	PSP Toplam Skor	PANSS Pozitif Belirtiler	PANSS Negatif Belirtiler	PANSS Genel Belirtiler	PANSS Toplam
MPT DY	r	-0,104	0,123	0,035	0,165	0,091	0,111
	p	0,345	0,265	0,755	0,134	0,411	0,314
MPT YS	r	**,312****	-0,175	0,211	-0,047	-0,048	0,011
	p	0,004	0,110	0,054	0,671	0,664	0,920
SCFT-sağ/sol el	r	0,150	0,011	0,042	-0,030	-0,042	-0,039
	p	0,174	0,923	0,701	0,789	0,705	0,724
SCFT BTS	r	-0,212	0,183	0,026	**-,279***	0,045	-0,028
	p	0,053	0,095	0,813	0,010	0,684	0,802
SCFT BOTS	r	**-,239***	0,137	-0,017	**-,278***	-0,009	-0,072
	p	0,029	0,213	0,879	0,011	0,935	0,513
SCFT STS	r	-0,019	-0,006	-0,183	0,159	0,049	0,029
	p	0,861	0,960	0,095	0,147	0,660	0,791

MPT: Motor Praksi Testi, SCFT: Kısa Komputerize Parmak Vurma Testi, BTS: Baskın el tıklama sayısı, BOTS: Baskın Olmayan El tıklama sayısı, DY: Doğru Yanıt, YS: Yanıt Süresi.
- Spearman Korelasyon Analizi Uygulanmıştır.
*Korelasyon p<0,05 düzeyinde anlamlıdır.
**Korelasyon p<0,001 düzeyinde anlamlıdır.

5.TARTIŞMA

Çalışmamızda en az 3 yıldır remisyonda olan ve aynı AP tedaviyi kullanan şizofreni hastalarında bilişsel işlevler tekli ve çoklu AP kullanımı, yan etki, işlevsellik ve etkinlik alanlarında incelenmiştir. APP'nin gecikmiş bellek, işlemleme hızı ve duygu tanımada diğer duyguları korkmuş olarak algılama alanlarında APM'ye göre daha kötü sonuç verdiği görülmüştür. APP'nin bilişsel işlevlerdeki indirekt etkisi ise özellikle yan etki ve işlevsellikteki bozulma ile görülmüş, artmış yan etki ve azalmış işlevsellik, artmış bilişsel bozulmayı göstermiştir.

5.1. SOSYODEMOGRAFİK VE KLİNİK VERİLERİN TARTIŞILMASI

Çalışmamızda APP kullanan hastaların yaş ortalaması medyan değeri 43 (35,75-50) yıl, APM kullanan hastaların yaş ortalaması medyan değeri 46,5 (43-53,25) yıl, tüm hastaların yaş ortalaması medyan değeri 46 (38,25-52) yıl olarak bulunmuştur. APP kullanan hastaların yaş ortalaması istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha genç saptanmıştır($p<0,05$). Çalışmamızda elde ettiğimiz bu veri literatürle uyumludur. Literatürdeki verilerde total yaş ortalaması çalışmanın yapıldığı yer, tedavi birimi ve hasta nüfusuna göre değişmekle birlikte (137–139), APP kullanan hastalar, APM kullanan hastalardan daha gençtir (137–140). Cinsiyet dağılımı her iki grupta da dengeli olarak sonuçlanmış, istatistiksel bir farklılık saptanmamıştır. Bu durum bilişsel testlerde cinsiyet faktörüyle ortaya çıkabilecek farklılığı ortadan kaldırmaktadır. Çalışmaya dâhil edilen tüm hastaların cinsiyet dağılımına baktığımızda ise erkek hastalar %69 oranında daha fazla saptanmıştır. Yapılan çalışmalara ve şizofreni hastalığında genel cinsiyet dağılımına bakıldığında erkek cinsiyetin yaklaşık 1,5 kat daha fazla olduğu görülmektedir (141). Aydın ve ark. tarafından 2019 yılında yürütülen, TRSM hastalarını kapsayan bir çalışmada erkek hasta oranı %60,7 olarak bulunmuştur (142). Correl ve Gallego'nun 2012 yılında APP ve APM kullanan şizofreni hastalarında yaptığı, 83 çalışmanın incelendiği geniş kapsamlı bir gözden geçirmede, erkek hasta oranı %58,7 olarak bulunmuştur (137). Çalışmamızda erkek hasta oranının yapılan diğer çalışmalara göre beklenenden daha yüksek çıkmasının

sebebinin çalışmanın kesitsel olmasından ve örneklemin küçüklüğünden kaynaklanmış olabileceğini düşünmekteyiz. Her iki grubun eğitim düzeyleri incelendiğinde APP kullanan hastaların eğitim süresi medyan değeri (13,5yıl (12-16)), APM kullanan hastaların eğitim süresi medyan değerinden (12yıl (9-16)) istatistiksel olarak anlamlı olmasa da yüksek çıkmıştır($p>0,05$). Genel olarak çalışmaya dahil edilen tüm hastaların eğitim süresi (medyan değer 12yıl (9-16)), Türkiye'de şizofreni hastalarında belirtilen eğitim süresine göre daha yüksektir (142,143). Bir çalışmada (144) daha yüksek eğitim seviyesi belirtilmiştir. Grubumuzda Türkiye geneline göre daha yüksek eğitim seviyesinin saptanmasının sebebinin hastaların yaşadıkları bölgeden kaynaklandığını düşünmekteyiz. Ayrıca çalışmamızın eğitim seviyesi verileri yurt dışında yapılan benzer çalışmalarla paralellik göstermektedir (17,145). Çalışmamızda APM kullanan hastalarda evli olma oranı APP kullanan hastalara göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur($p<0,05$). Bu anlamlılık şizofreni grubundaki genel dağılımı desteklemektedir (141). APP ve APM karşılaştıran çalışmalar ele alındığında ise yine çalışmamızda elde ettiğimiz verilere paralel sonuçlar görülmekte (137,139,146) ve APP kullanan hastalarda yalnız olma oranı daha yüksek saptanmaktadır. APM kullanan hasta grubunda evlilik oranı daha yüksek saptanmış ve bu veriyle uyumlu olarak eş ve çocuklarıyla yaşama oranı bu grupta istatiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte daha yüksek saptanmıştır. Hastaların çalışma durumuna bakıldığında aktif çalışan hasta oranının %21,4 olduğu görülmektedir. Bu veri Türkiye'de yapılan diğer çalışmalardaki sonuçlara paralellik göstermekte (143,147) ve şizofreni hastalarındaki yüksek işsizlik oranına ışık tutmaktadır. İki grup arasında çalışma durumuna baktığımızda APM kullanan hastaların %16,7'si APP kullanan hastaların %26,2'si aktif olarak çalışmaktadır. İki grup arasındaki istatistiksel farklılık APM kullanan grupta emekli hasta oranının (%26,2) AAP kullanan gruba göre (%2,4) daha fazla olmasından kaynaklanmıştır. Bu durumun APM kullanan grupta yaş ortalamasının APP kullanan gruptan istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek olmasından kaynaklanmış olabileceğini düşünmekteyiz.

Hastalık süresi APM grubunda medyan değer 19 yıl (12,75-24,25), APP grubunda medyan değer 18,5 yıl (14-28) olarak saptanmış, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Bu veride iki grup arasında anlamlı bir fark olmaması bilişsel test sonuçlarını ve ölçek puanlarını karşılaştırırken

hastalık süresinin etkisini ortadan kaldırmakta ve daha doğru sonuçlar elde etmemize olanak vermektedir. Genel olarak APP ve APM kullanan şizofreni hastalarının hastalık sürelerine bakıldığında eski tarihli çoğu çalışmada APP kullanan hastaların hastalık süresi daha uzun bulunmuştur (148,149). 2024 yılında Mikkel ve ark. tarafından yürütülen güncel bir gözden geçirmede ise çalışmamızda elde edilen verilere paralel olarak APP kullanan hastalarla APM kullanan hastalar arasında, hastalık sürelerinde anlamlı bir fark saptanmamıştır (150). Hastaların aynı AP tedavi altında geçen sürelerine bakıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Çalışmamızda sabit bir AP tedavide geçen sürenin belirtilmiş olması diğer çalışmalara üstünlük sağlamakta, iki grup arasında farklılık olmaması da yine hastalık süresi gibi bilişsel test sonuçlarını ve ölçek puanlarını karşılaştırırken bu faktörün etkisini ortadan kaldırmaktadır. Literatürde yapılan benzer çalışmalara bakıldığında ise hastaların aynı tedaviyi ne kadar süredir kullandığı bilgisi bulunmamakta (19), bazılarında sadece toplamda kaç yıldır AP tedavi kullandıkları bilgisi bulunmaktadır (17,145). APP kullanan hasta grubunda uzun etkili depo AP kullanımı (%66,7), APM kullanan hasta grubuna göre (%42,90) istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha fazla saptanmıştır. Bu sonuç literatürdeki verilerle paralellik göstermektedir. Yazıcı ve ark. 2017 yılında yürüttüğü bir çalışmada APP kullanan hastalarda uzun etkili depo AP kullanımı %68.68 olarak APM kullanan hastalara göre daha yüksek saptanmıştır (151). Her iki grup arasında KPZ eşdeğer dozlarına baktığımızda APM grubunda KPZ eşdeğer doz medyan değeri 300mg/g (300-400mg/g), APP grubunda KPZ eşdeğer doz medyan değeri 700mg/g (600-1000mg/g) olarak APP grubunda istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek saptanmıştır. KPZ eşdeğer doz hesaplaması bu alanda yaygın kullanılan çalışmalara göre yapılmıştır (152–155). Verilerimiz literatürle paralellik göstermektedir. 2009 yılında yapılan bir meta-analizde bizim verilerimize benzer şekilde APP kullanan hastalarda yaklaşık 3 kat yüksek KPZ dozu saptanmıştır (156). Bilişsel işlevlerin incelendiği benzer çalışmalara bakıldığında ise genelde toplam KPZ eşdeğer dozlarının her iki grupta da oldukça yüksek olduğu görülmektedir. Kontis ve ark. 2010 yılında yürüttüğü çalışmada APP grubunda KPZ eşdeğer dozu 1296.4±116.43mg/g, APM grubunda KPZ eşdeğer dozu 567.34±67.21mg/g olarak bulunmuştur (17). Hori ve ark. 2006 yılında yürüttüğü bir çalışmada da APP ve APM için sırasıyla KPZ eşdeğer dozları

1134±840mg/g, 473±268mg/g olarak saptanmıştır (145). Bir çalışmada ise bizim çalışmamıza yakın şekilde APP kullanan grupta daha düşük doz mevcuttur: KPZ eşdeğer doz 888.3±468.1mg/g (157). Hastaların yatış durumu her iki grup arasında var veya yok olarak değerlendirildiğinde anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Ancak yatış sayıları değerlendirildiğinde APP kullanan grupta yatış sayısı istatistiksel anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Çalışmamızdaki bu sonuç yapılan birçok çalışma (139,158) ve yeni yayınlanmış geniş kapsamlı bir gözden geçirmeyi (150) destekler niteliktedir. Finlandiya'da yapılan uzun süreli bir takip çalışmasında (159) ise tam tersi bir durum ortaya konmuştur. Bu çalışmada AP kullanımları tek tek değerlendirilmiş ve klozapin aripiprazol kombinasyonu olan APP'nin tek başına klozapine göre daha az yatış sayısıyla ilişkili olduğu bulunmuştur. Bu sebeple bu çalışma bizim çalışmamızdan ve benzer sonuçtaki diğer çalışmalardan uygulama şartları itibariyle farklılık göstermektedir. Aile öyküsü, sigara kullanımı, intihar öyküsü ve ekleme tedavi açısından her iki grup arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Benzer çalışmalarda da benzer bulgular görülmektedir (17,19,145).

5.2. BİLİŞSEL İŞLEV VERİLERİNİN ANTİPSİKOTİK MONOTERAPİSİ KULLANAN HASTALAR VE ANTİPSİKOTİK POLİTERAPİSİ KULLANAN HASTALAR ARASINDA VE KLORPROMAZİN GÜNLÜK EŞDEĞER DOZUNA GÖRE TARTIŞILMASI

Yürütücü bilişsel işlevler alanında bilişsel esneklik, problem çözme, dışarıda bırakma gibi kompleks bilişsel işlevleri değerlendiren PCET, dikkati ve görsel veri işlemeyi değerlendiren CPT ve çalışma belleğini değerlendiren LNB-2 testleri hastalarımıza uygulanmıştır. PCET testinin sonuçları değerlendirildiğinde toplam doğru yanıt ve deneme sayısı APM kullanan grupta, APP kullanan gruba göre daha iyi sonuçlanmış, ancak istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. 3 kategorinin başarılması istenen bu testte başarılan kategori sayısı açısından da iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. KPZ için plaseboya göre belirlenmiş minimum efektif doz (160) 500mg/g altı ve üstü dozda karşılaştırıldığında tüm belirtilenler için doğru yanıtlar 500mg/g altındaki hasta grubunda artış göstermiş, ancak yine istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç ortaya konmamıştır. Bu bulgular şizofreni hastalarında APP ile problem çözme ve bilişsel esneklikte anlamlı bir

bozulma olmadığını ancak AP doz artışıyla birlikte bozulmanın arttığını göstermektedir.

Sürekli Performans Testi(CPT)'nin cevapları rakam ve harf denemeleri için doğruluk ve hız açısından değerlendirildiğinde APM kullanan hastaların APP kullanan hastalara göre doğru yanıtları daha fazla, yanıtlama süreleri daha uzun bulunmuş, ancak istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Bu sonuç polifarmasi ile dikkatte bir azalma görülmediğini göstermektedir. KPZ eşdeğer dozu 500mg/g altında alan hastalarla üstünde alan hastalar arasında da doğru yanıt sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç saptanmamıştır ancak yanıtlama süresi olarak bakıldığında 500mg/g üzerindeki dozda daha uzun yanıtlama süresi görülmüştür. APP kullanan grup daha hızlı yanıt süresine sahipken, KPZ dozuna göre ayrıldığında 500mg/g üzerindeki eşdeğer dozda hız, 500mg/g altındaki eşdeğer doza göre istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte daha yavaş bulunmuştur. Bu durum özellikle testi tamamlama hızı ve işlemle hızının günlük KPZ eşdeğer dozuyla bağlantılı olabileceğini düşündürmektedir. Literatürde de günlük eşdeğer KPZ doz artışıyla işlemleme hızında bir azalma olduğu görülmektedir (161).

Harf-N-Geri Testi (LNB)'nin sonuçlarına bakıldığında dikkati ölçen 0-geri kısmının sonuçları alınmamıştır, çünkü hem dikkat bileşeni CPT testiyle ölçülmüş, hem de bu testte uyaran süresi daha uzun olduğu için hastalar bu kısmı yüksek çoğunlukla doğru cevaplamıştır. Bu testte asıl önemli olan ve çalışma belleğini en iyi değerlendiren kısım 2-geri kısmı olduğu için 2-geri kısmı tek başına değerlendirildiğinde APM kullanan hasta grubunda doğru cevap sayısı ve süresi APP kullanan hastalara göre daha iyi sonuçlanmış, ancak istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. 2-geri ve 1-geri testlerinin birlikte değerlendirmesi için de APM kullanan hasta grubunda doğru cevap sayısı ve süresi APP kullanan hastalara göre daha iyi sonuçlanmış, ancak istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. KPZ dozuna göre 500mg/g altı ve üzeri doz gruplarının doğru cevap ve yanıt süreleri sırasıyla APM ve APP kullanan gruplarla çok yakın sonuçlanmıştır. Bu bulgular bize şizofreni hastalarında çalışma belleğinde bozulmanın APP ve AP dozundan bağımsız olduğunu göstermektedir.

Yürütücü bilişsel işlevler alanındaki bulgularımızı genel olarak incelediğimizde APP ve APM arasında ve KPZ eşdeğer doz 500mg/g altı ve üstü grup

karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Ancak doza göre yapılan ayrımda KPZ eşdeğer doz 500mg/g üzerinde kullanan grubun problem çözme ve işlemleme hızı alanında sonuçları, APP grubuna göre daha kötü sonuçlanmıştır. Bu durum bize artan AP dozu ile bilişsel işlevlerde artan bir bozulma olduğunu düşündürmektedir. Literatürde bu alanda yapılan çalışmalarda ise çelişkili sonuçlar bulunmaktadır. 2006 yılında Chakos ve ark. CATIE çalışması verileriyle yayınladıkları makalede APP kullanan hastalar tüm bilişsel alanlarda APM kullanan hastalardan daha kötü performans göstermiştir (21). Bu çalışma bizim bulgularımızdan farklı olarak APP ile artmış bilişsel bozukluk tariflemektedir. Ancak bu çalışmada total bilişsel işlev skoru ele alınmış, tek tek bilişsel işlev alanları değerlendirilmemiş, kullanılan AP dozu ve süresinden bahsedilmemiştir. Hori ve ark. 2006 yılında yürüttüğü, 67 şizofreni hastasının dahil edildiği başka bir çalışmada APP-APM kullanan hastalar karşılaştırılmış (KPZ eşdeğer dozları sırasıyla 1134±840mg/g ve 473±268mg/g) dikkat ve çalışma belleğinde fark bulunmamış, bilişsel esneklik ve problem çözmeyi değerlendiren Wisconsin kart eşleme testinde total hata kategorisinde sadece anlamlı bir fark saptanmış, asıl değerlendirme kriteri olan başarılan kategori sayısında istatistiksel bir farklılık saptanmamıştır (145). Bu çalışmanın sonuçları bizim bulgularımızla paralellik göstermekte, APP ile yürütücü bilişsel işlevlerde tek bir alan hariç bir bozulma görülmemektedir. Yine Hori ve ark. 2012 yılında yaptığı bir çalışmada ise BACS (Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia) uygulanmış, APP kullanan hastalarda dikkat ve işlemleme hızında bozulma saptanırken, çalışma belleği ve problem çözme alanında fark saptanmamış, artan günlük AP dozu ile bilişsel işlevlerdeki bozulma ters orantılı olarak bulunmuştur (157). Bu çalışmada APP grubunda yaş ortalamasının (37.3±12.8) APM grubuna göre (32.9±9.5) çok daha yüksek olduğuna dikkat etmek önemlidir. Bizim bulgularımızdan farklı olarak dikkat alanındaki farklılık APM kullanan grubun daha genç olmasından kaynaklanmış olabilir. 2010 yılında ise birbirinden farklı sonuç gösteren iki çalışma yapılmıştır. Bizim çalışmamızda olduğu gibi Kontis ve ark. (17) yaptığı çalışmada APP kullanan şizofreni hastalarında yürütücü bilişsel işlevler açısından APM kullananlara göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Bu çalışmada hastaların yaş dağılımı ve hastalık süresi çalışmamızdaki bulgularla paralellik göstermektedir, bu yüzden elde edilen verilerin de paralellik göstermiş

olabileceğini düşünmekteyiz. Kanada'da 2010 yılında yapılan diğer bir çalışmada ise günlük eşdeğer AP dozu risperidon üzerinden hesaplanmış, değerlendirmede BACS kullanılmış ve total nörobilişsel işlev skoru hesaplanmıştır. Bizim sonuçlarımıza paralel şekilde BACS total skorunda APP ile APM grupları arasında farklılık bulunmamış, artan günlük AP dozu ile BACS skoru arasında ters bir ilişki saptanmış ve bizim sonuçlarımızdan farklı olarak 5-6mg/g risperidon günlük eşdeğerinden yüksek dozda AP kullanımı olan hastaların bilişsel işlevlerinde bozulma saptamışlardır (19). Bu çalışmada eşdeğer doz hesaplanırken farklı yöntemler kullanılmıştır, o yüzden hesaplanan risperidon eşdeğer dozu KPZ eşdeğer dozu olarak 500-600mg/g veya 250-300mg/g dozda olabilir. 2016 yılında yapılan ve çalışmamızda da kullandığımız tanımlanmış günlük doza göre (154) hesaplama yapıldığında günlük KPZ eşdeğer dozu 312,5-375mg/g olarak hesaplanmış ve minimum efektif doz eşdeğerine yakın bulunmuştur. Bu çalışma ile bulgularımız arasındaki farklılık eşdeğer doz hesaplamasındaki farklılıktan kaynaklanmış olabilir. APP'den APM'ye geçişle birlikte bilişsel işlevleri değerlendiren çalışmalarda 2006 yılında yapılan bir çalışmada günlük KPZ eşdeğer dozu 2253±668mg/g'den 1315±276mg/g'üne düşürülmüş ve KPZ günlük eşdeğer dozu 1756±165mg/g olan hastalarla karşılaştırılmıştır. CPT'de değişim saptanmamış, Wisconsin kart eşleme testinde hata ve doğru yanıtta iyileşme olurken başarılan kategori sayısında farklılık görülmemiştir (162). Bu bulgularda problem çözme yeteneğinde bir iyileşme görülmüş, ancak bizim bulgularımızda olduğu gibi dikkat alanında bir farklılık saptanmamıştır. Ayrıca kullanılan AP dozları çok yüksektir. 2013 yılında Hori ve ark. yaptığı APP'den APM'ye geçiş çalışmasında sadece dikkat ve işlemle hızında bir iyileşme sağlanmış, problem çözme çalışma belleği gibi diğer yürütücü işlev alanlarında bir iyileşme sağlanmamıştır (102). 2006 ve 2013 yılında yapılan bu iki çalışma birbirinin tam tersi bulguları göstermektedir ve aslında bizim bulgularımızda olduğu gibi yürütücü işlevlerde APP'nin istatistiksel olarak anlamlı bir bozulmaya sebebiyet vermediğini düşündürmektedir. Finlandiya'da doğumdan itibaren takip edilen hastalarla yapılan bir kohort çalışmasında AP maruziyetinin uzun süreli etkileri incelenmiştir. Uygulanan testler özellikle yürütücü işlev alanındaki testleri kapsamaktadır. Yaşam boyu maruz kalınan toplam yüksek AP dozu bilişsel işlevlerde bozulmanın orantılı olduğu bulunmuştur. Bizim sonuçlarımıza paralel şekilde APP ile bilişsel işlevlerdeki bozukluk arasında anlamlı bir ilişki

saptanmamıştır. Ancak yapılan çoğu çalışmadan farklı şekilde günlük KPZ eşdeğer AP dozu ile bilişsel bozukluk arasında da anlamlı bir ilişki görülmemiştir (163). Yakın zamanlı yapılan 120 şizofreni hastasının dahil edildiği bir çalışmada değerlendirme aracı olarak BACS kullanılmış, artan KPZ dozu bilişsel işlevlerde bozulma ile orantılı bulunmuştur. Bu çalışmanın sonuçları bizim çıkarımlarımıza benzer şekilde artmış AP dozu ile yürütücü bilişsel işlevlerde bir bozulma tariflemektedir, ancak KPZ eşdeğer doz aralığı çok geniş tutulmuştur (0.5mg/g – 4502 mg/g). Kullanılan AP sayısıyla bilişsel işlev skorlarına bakıldığında ise bizim sonuçlarımıza paralel şekilde anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (164). Sonuç olarak tüm bu literatür değerlendirildiğinde artan AP dozlarıyla yürütücü bilişsel işlevlerde bozulmanın orantılı olduğu görülmektedir, ancak bazı çalışmalarda çok yüksek dozlarda AP kullanımı olduğu ve bunun da sonuçları etkileyebileceği gözden kaçmamalıdır. Biz çalışmamızda direkt olarak AP dozu ile bilişsel işlevler arasındaki korelasyonu bu sebeple incelemedik, çünkü artmış AP dozunun bilişsel işlevlerde bozulmaya sebebiyet verdiği belirgindir. Bizim çalışmamızda da literatürü destekler şekilde, KPZ 500mg/g üzeri doz grubunda APP grubuna göre problem çözme ve işlemleme hızı skorlarının daha kötü çıkmış olması, artan AP dozu ile yürütücü bilişsel işlevlerde bozulma ortaya çıktığını düşündürmektedir. APP'den APM'ye geçişlerde ise nörobilişsel işlevlerde anlamlı bir iyileşme görülmemektedir. Nitekim son yapılan kapsamlı gözden geçirme de bunu desteklemektedir (140). APP ile yürütücü bilişsel işlevleri inceleyen çalışmalarda ise bizim sonuçlarımıza paralel şekilde APP ile bilişsel işlevlerdeki bozulma ilişkili bulunmamıştır.

Epizodik Bellek alanında anlık ve gecikmeli bellek/geri çağırmayı yüzler için ve uzamsal şekiller için değerlendiren FMT-DFMT ve VOLT-DVOLT testleri uygulanmış, cevaplar yanıt süresi ve doğruluk açısından değerlendirilmiştir. Yüz testinin sonuçlarına baktığımızda yanıt süresi hem FMT hem de DFMT için APM kullanan hastalarda, APP kullanan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha uzun saptanmıştır. Doğru cevaplar değerlendirildiğinde ise FMT'de anlamlı bir fark saptanmazken, DFMT'de istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmış ve APM kullanan hastaların doğru yanıt sayısı, APP kullanan hastalara göre daha yüksek çıkmıştır. Yüz testi için APM-APP grubunda saptanan sonuçlar KZP 500mg/g altı ve üstü grupta da paralel saptanmıştır. VOLT ve DVOLT test sonuçlarını APM ve APP

grubunda değerlendirdiğimizde APM kullanan hastalarda VOLT cevap süresinin daha uzun olması anlamlı sonuçlanmış, diğer sonuçlarda anlamlı bir fark saptanmamıştır. Uzamsal bellek testlerinin sonucundaki asıl fark KPZ dozuna göre değerlendirilen grupta görülmüştür. KPZ 500mg/g eşdeğer doz altında AP kullanımı olan hastalarda VOLT ve DVOLT için yanıt süreleri istatistiksel anlamlı olarak daha uzun saptanmış, DVOLT için doğru cevap sayısı da yine aynı grupta istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha fazla çıkmıştır. VOLT için doğru cevap sayısı da yine daha fazla olmasına rağmen istatistiksel olarak bir anlamlılık saptanmamıştır. Hastalarımıza testleri cevaplarken mümkün olduğunca hızlı cevaplamaları, ama doğru cevapları düşünmek için ihtiyacı olan vakti kullanabilecekleri belirtildiğinden bu alanda ölçülen yanıt süreleri işlemleme hızını değerlendirmede kullanılmamıştır. Bu sonuçlar APM ve 500mg/g KPZ eşdeğer dozu altında AP kullanan hastaların özellikle gecikmeli bellek/geri çağırma alanındaki bilişsel işlevlerinin APP ve 500mg/g KPZ eşdeğer dozu üstünde AP kullanan hastalardan daha iyi korunduğunu göstermektedir. Özellikle 500mg/g üzeri grupta anlık ve gecikmiş bellek doğru yanıtlarının APP grubuna göre daha kötü saptanmış olması bize, toplam günlük AP dozunda artışın şizofreni hastalarında bellek üzerinde olumsuz bir sonucu olduğunu düşündürmektedir. Nitekim literatürdeki veriler incelendiğinde de bilişsel işlevlerin özellikle bellek ve geri çağırma alanında şizofreni hastalarında sağlıklı kontrollere göre önemli bir ölçüde bozulduğu görülmektedir (3,109). APP kullanan şizofreni hastalarında bellek alanındaki bozulmalara bakıldığında 2006 yılında Hori ve ark. yaptığı çalışmada görsel hafıza ve geri çağırmada bizim bulgularımıza paralel olarak APP kullanan hastalarda APM kullanan hastalara göre anlamlı bir bozulma saptanmıştır (145). 2010 yılında Kontis ve ark. yaptığı çalışmada ise uzamsal bellek APP kullanan hastalarda APM kullanan hastalara göre daha bozuk saptanmış, ancak istatistiksel olarak anlamlı çıkmamıştır (17). Biz de sonuçlarımızda bu çalışmaya paralel şekilde APP kullanan hastalarda uzamsal bellekte APM kullanan hastalara göre daha az doğru yanıt görmekle birlikte, istatistiksel bir anlamlılık saptayamadık. 2013 yılında AP dozunu azaltarak bilişsel işlevleri değerlendiren bir çalışmada epizodik bellek ve geri çağırmada bizim sonuçlarımıza paralel şekilde anlamlı bir iyileşme saptanmış, artmış günlük AP dozu bellekte bozulmayla ilişkili bulunmuştur (165). Şizofrenide bellek ve geri çağırma bozukluğu hastalığın başlangıcından beri mevcut olmakla birlikte (166)

bizim çalışmamızda da gösterildiği gibi artmış AP sayısı ve dozu (163) ve artmış D2 reseptör blokajı (167) ile birlikte şizofreni hastalarında bellek alanındaki bozulma artmaktadır.

Sosyal biliş alanını değerlendirdiğimiz ER40 testinde hastalar mutlu, üzgün, kızgın, korkmuş, nötr seçeneklerini 40 yüzde kadın-erkek ve seçenekler eşit dağılmış olarak seçmişlerdir. Toplam doğru yanıt sayısı ve süresi açısından hem APM-APP grubunda hem de KLP 500mg/g altı-üstü doz grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Tüm hasta grubunda duygulara verilen cevaplar tek tek incelendiğinde en iyi tespit edilen duygu "mutlu", en kötü tespit edilen duygu "kızgın" olmuştur. Hastaların cevaplarında özellikle hangi yanlışlar yapıldığına bakıldığında ise yanlış pozitif nötr cevaplarının en yüksek olduğu görülmektedir. Duygular tek tek ele alındığında doğru "üzgün" cevap sayısı KPZ eşdeğer dozu 500mg/g altında olan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek saptanmıştır. Yanlış pozitif "korku" duygusu ise hem APP kullanan hastalarda, hem de KPZ eşdeğer dozu 500mg/g üstünde olan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek saptanmıştır. Bu sonuç bize özellikle KPZ doz artışıyla birlikte şizofreni hastalarının duygu tanıma yeteneğinde bozulma olabileceğini düşündürmektedir. Ancak sosyal bilişi değerlendirirken asıl kullanılan total doğru cevap sayısıyla APP ve KPZ dozu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmaması, sosyal bilişte AP'lerin etkisi olmadığını göstermektedir. Literatürde APP ve AP dozu ile duygu tanıma arasındaki ilişkiyi değerlendiren çalışmalar kısıtlıdır (168). Kohler ve ark. 2010 yılında yaptığı bir meta-analizde günlük KPZ dozu ile duygu tanıma arasında istatistiksel olarak anlamlı olmayan, ancak zayıf bir ilişki saptanmıştır (169). 2014 yılında yapılan şizofreni, şizoaffektif bozukluk ve psikotik bipolar bozukluk hastaları ve yakınlarını değerlendiren ve ER40 ölçeğini kullanan bir çalışmada şizofreni hastalarının diğer hasta gruplarına göre daha fazla duygu tanıma güçlüğü yaşadığı gösterilmiş, bizim sonuçlarımıza benzer şekilde kızgın korkmuş ve üzgün yanıtlarındaki yanlış cevaplar özellikle şizofreni hastalarında bozuk bulunmuştur. Yine sonuçlarımıza paralel şekilde günlük KPZ eşdeğer dozu ile duygu tanıma total doğru cevap sayısı arasında bir ilişki bulunamamıştır. Bizim sonuçlarımızda hastalar duygu olan yüzleri nötr yüz olarak işaretlemiş, bu çalışmada ise farklı olarak hastalar nötr duyguyu tanımakta zorlanmış ve duygu var olarak işaretlemişlerdir (170). 2016 yılında yapılan bir çalışmada kronik

şizofreni hastaları ile ilk epizod hastaları karşılaştırılmış, yine özellikle negatif duyguları tanıma kronik şizofreni hastalarında bozuk bulunmuş, kronik hastalarda kızgın ve nötr yüzleri algılamanın ilk epizod hastalara göre daha bozuk olduğu belirtilmiştir. Bizim sonuçlarımıza paralel şekilde AP dozu ile bir ilişki bulunamamıştır (171). Literatürdeki bu veriler kısıtlı olmakla birlikte, bizim sonucumuza paralel şekilde KPZ günlük eşdeğer dozu ve duygu tanıma total doğru yanıt sayısı arasında bir ilişki bulunmamıştır. APP ile APM kullanan hastalar arasında sosyal bilişi değerlendiren bir çalışmaya ise literatür taramasında rastlanmamıştır, bu yüzden sonuçlarımız sadece AP dozu üzerinden literatürdeki veriler ışığında değerlendirilmiştir. Ayrıca günlük AP dozu ile duygu tanıma arasındaki ilişki sadece toplam doğru yanıt sayısı üzerinden değerlendirilmiş, duygular tek tek ele alınmamıştır. Bu sebeple bizim sonuçlarımızda APP kullanan hastaların APM kullanan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yanlış pozitif korku cevabını fazla vermesi, KPZ eşdeğer dozu 500mg/g üzerinde olan hastaların 500mg/g altında olan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yanlış pozitif korku cevabını fazla vermesi ve üzgün duygusunu tanımada zorlanması, literatürden farklı olarak AP dozu ile duygu tanıma arasında bir ilişki olabileceğini düşündürmekte ve AP dozuyla ilişkili olarak duygu alt gruplarında bir farklılık olabileceğini ortaya koyan ilk çalışma olmaktadır.

Motor işlevleri değerlendirdiğimiz MPT ve SCFT testlerinde sensorimotor alan MPT testi ile değerlendirilmiştir. Bu testte hastalar genelde kare kaçırmadan işaretleme yaptığı için 20 işaretlemenin hepsini yaparlar, bu sebeple bu test sonucunda sadece cevap süresi değerlendirilir. Bizim grubumuzda da sadece 1 hasta 19 kareyle testi tamamlamış, geri kalan 83 hasta tam işaretleme yapmıştır. Gruplar arasındaki farka baktığımızda APP kullanan hastalar APM kullanan hastalara göre ve KPZ eşdeğer doz 500mg/g üstü kullanan hastalar 500mg/g altı kullanan hastalara göre istatistiksel olarak anlamsız olmakla birlikte testi daha hızlı bitirmiştir. Bu sonuç beklediğimizden farklıdır, çünkü artmış AP sayısı ve dozu ile birlikte artmış bir ekstrapiramidal yan etki (EPS) ve buna bağlı olarak bir motor yavaşlama beklenmektedir. Bu farklı sonuç 3 sebepten kaynaklanmış olabilir: 1-APM kullanan grupta hastaların yaş ortalaması anlamlı olarak daha yüksektir. 2- Çalışmaya dâhil edilen hastaların bilgisayar bilme ve kullanma durumları birbirinden oldukça farklılık

göstermektedir ve özellikle APM grubunda olan hastalarımız ileri yaşta olup, bilgisayar kullanma becerileri genç hasta hâkimiyetinin fazla olduğu APP grubuna göre daha düşüktür. 3- APP grubunda klozapin kulllanımı APM grubuna göre anlamlı şekilde yüksek olduğu ve klozapinle daha az EPS görüldüğü için bu sonuç ortaya çıkmış olabilir. SCFT testinde de yine istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte benzer sonuçlar elde edilmiştir. APP kullanan hastalar APM kullanan hastalara göre ve KPZ eşdeğer doz 500mg/g üstü kullanan hastalar 500mg/g altı kullanan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte sayıca daha fazla tıklama yapmışlardır. Bu sonuç AP yan etkisinden ziyade yaşa bağlı bir motor yavaşlamadan kaynaklı gibi görünmektedir. Daha önce motor hız ile ilgili yapılan çalışmalarda yaşla birlikte belirgin bir yavaşlama olduğu görülmektedir (172). Literatürde motor hız alanında yapılan diğer değerlendirmelere bakıldığında Kontis ve ark. yaptığı çalışmada da APP kullanan şizofreni hastaları ile APM kullanan şizofreni hastaları arasında, APP kullanan grup 1000mg/g KPZ eşdeğer dozu üzerinde AP kullanmasına rağmen bizim sonuçlarımıza paralel şekilde motor hız açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (17). Hori ve ark. yaptığı doz azaltımı çalışmasında da benzer bir sonuç elde edilmiş, doz azaltımı yapılan grupla yapılmayan grup arasında motor hızda anlamlı bir farklılık ortaya çıkmamıştır (102). Docx ve ark. 2013 yılında yaptığı, şizofreni hastalarındaki psikomotor bozulmayı inceleyen bir çalışmada da bizim bulgularımıza paralel şekilde günlük eşdeğer KPZ dozu ile psikomotor yavaşlama arasında bir ilişki saptanmamıştır (173). Dikkat çeken asıl nokta ise testte "DUR" komutu verildikten sonra yapılan tıklama sayılarında görülmektedir. APP kullanan grupta APM kullanan gruba göre dur komutundan sonra istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha fazla tıklama yapılmıştır. Bu sonuç aslında motor hızdan bağımsız olarak APP kullanan hastalarda görsel veriyi algılama ve işlemedeki bir yavaşlamayı göstermektedir. Nitekim literatürdeki verilerde de APP ile işlemleme hızında bir yavaşlama olduğu belirtilmektedir (157,161).

5.3.ANTİPSİKOTİK MONOTERAPİSİ KULLANAN HASTALARLA ANTİPSİKOTİK POLİTERAPİSİ KULLANAN HASTALAR ARASINDA YAN ETKİ, SOSYAL İŞLEVSELLİK VE ETKİNLİK VERİLERİNİN TARTIŞILMASI

Hastalarda tedavi etkinliğini/semptom şiddetini ölçmek için PANSS, yan etki profilini ölçmek için UKU yan etki ölçeği, sosyal işlevselliği ölçmek için PSP ölçeği kullanılmıştır. UKU yan etki ölçek puanlarına baktığımızda toplam puanda ve tüm yan etki alanlarında APP kullanan hastalarda daha çok yan etki görülmüştür. Otonomik yan etki puanlarında istatistiksel olarak çok anlamlı bir farkın($p<0,001$) saptanmasının sebebi klozapinin APP hasta grubunda, APM hasta grubuna göre daha fazla kullanımından kaynaklanıyor olabilir. Nitekim çoğu hasta kabızlık ve artmış salivasyondan yakınmaktadır. Ruhsal yan etkiler alanında ise çoğu hasta konsantrasyon sorunu, sedasyon ve unutkanlık yaşadığını bildirmiştir. Nörolojik yan etkiler alanında ise hastalarımız uzun süredir AP kullanımı olan kronik şizofreni hastaları oldukları için tremor başta olmak üzere rijidite ve hipokinezi yan etkileri özellikle gözlemlenmiştir. Epilepsi hiç gözlenmemesinin sebebi nörolojik hastalık, nöbet öyküsü olan hastaların çalışmaya dâhil edilmemesindendir. Diğer yan etkilere baktığımızda çok az hasta kilo alımı ve baş ağrısı tariflemiş, cinsel yan etkiler bu bölümün büyük kısmını oluşturduğu için ayrı bir başlık altında cinsel yan etki var/yok olarak değerlendirilmiş ve APP kullanan hastalarda APM kullanan hastalara göre cinsel yan etkiye daha sık rastlanmıştır. Tüm bu sonuçlar değerlendirildiğinde artmış AP yükü ile birlikte beklediğimiz şekilde bütün yan etki alanlarında APP kullanan hastalarda, APM kullanan hastalara göre daha fazla yan etki gözlenmiştir. Literatürde politerapi ve yan etki çalışmalarına baktığımızda 2008 yılında bir bildiri, bizim sonuçlarımızdan farklı şekilde APP ile yan etkide artış saptamamıştır (174). Daha yakın tarihli ve geniş ölçekli çalışmalara ve gözden geçirmelere baktığımızda durum değişmektedir. 2015 yılında yapılan bir doz azaltımı çalışmasında AP dozundaki azalma ile UKU yan etki ölçek skorlarında belirgin düşüş saptanmıştır (175). Bu çalışma bizim sonuçlarımızdaki daha az AP yükü ile daha az yan etki görülmesi açısından paralellik göstermektedir. İversen ve ark. 2017 yılında UKU yan etki ölçeğini kullanarak yaptıkları bir çalışmada bizim sonuçlarımıza paralel şekilde politerapi ile artmış yan etki bildirilmiştir (176). Çok yakın tarihli bir gözden

geçirmede de artmış AP sayısı ve dozuyla birlikte artmış yan etki profili saptanmıştır (150). Cinsel yan etki açısından literatürü ayrıca incelediğimizde artmış AP dozu ile cinsel yan etkide artış saptandığı görülmüştür (177). Bizim sonuçlarımız literatürdeki bu bulguları desteklemekte ve APP ile yan etki artışı arasındaki ilişkiyi ortaya koymaktadır.

Hastaların sosyal işlevsellik puanlarını karşılaştırdığımızda APP kullanan hasta grubunun işlevselliğinin APM kullanan hasta grubuna göre oldukça düşük olduğu görülmektedir. APM kullanan hasta grubunda çoğu hastada hafif derecede bozukluk saptanırken, APP kullanan hastaların çoğunda orta derecede güçlük saptanmış, iki hasta destek gerektiren ağır güçlük göstermiştir. APP kullanan hastalarda sosyal işlevselliğin APM kullanan hastalara göre daha kötü olmasının birkaç sebebi olabilir: 1- APP kullanan hastalar daha ağır gidişat gösteren şizofreni hastalarıdır ve artmış hastalık yükü işlevselliklerini daha çok bozmuş olabilir. 2- APP ile artmış yan etki yükü, hastaların sosyal katılımını bozuyor olabilir. 3- Hasta yakınlarının artmış ilaç kullanımı ile birlikte hastaya yaklaşımları, duygu dışa vurumları hastaların işlevselliğini kötü etkiliyor olabilir. Literatürdeki çalışmalar incelendiğinde bizim sonuçlarımıza paralel bulgular görülmektedir. Finlandiya'da yapılan doğumdan beri takip edilen şizofreni hastalarını inceleyen çalışmada yaşam boyu total AP dozundaki artış ve APP işlevsellikte bozulma ile ilişkili bulunmuştur (178). 2017 yılında Yazıcı ve ark. Türkiye'de yaptığı bir çalışmada da APP, işlevsellikte artmış bozulmayı göstermiştir (151). 2023 yılında yapılan bir çalışmada işlevselliği değerlendirme aracı olarak PSP kullanılmış, daha az sayıda AP kullanımının daha iyi işlevselliği gösterdiği bulunmuştur (179). Son yapılan bir meta-analizde de şizofreni hastalarında APM'ye kıyasla APP, daha düşük işlevsellikle ilişkili bulunmuştur (150). Sonuçlarımız bu literatürü destekler niteliktedir.

Her iki grupta PANSS toplam skoru, pozitif, negatif ve genel psikopatoloji alt skorlarını incelediğimizde APP kullanan hastalarla, APM kullanan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (PANSS toplam puanı medyan değerleri: APM:55 (50-59), APP:55 (50,5-62)). Bu beklenilen bir sonuç olmuştur, çünkü çalışmaya dâhil ettiğimiz hastalar en az 3 yıldır aynı AP tedavisini kullanan ve remisyonda olan hastalardır. Ayrıca PANSS puanlarında APP ve APM kullanan hastalar arasında fark olmaması bilişsel test sonuçlarını değerlendirirken semptom

şiddetinin oluşturabileceği etkiyi ortadan kaldırmıştır. Literatürde APP kullanan şizofreni hastaları ile APM kullanan şizofreni hastalarının PANSS skorlarını karşılaştıran çalışmalara bakıldığında, bizim sonuçlarımıza paralel bulgular görülmektedir. Bizim çalışmamıza benzer şekilde APM ve APP arasında bilişsel işlevleri karşılaştıran çalışmalardan bir çalışmada PANNS toplam puanı bizim sonuçlarımızla oldukça yakın bildirilmiş (APM PANSS toplam puanı:59.7±17.9, APP PANSS toplam puanı:65.1±17.1) (145), bir çalışmada ise PANSS skorları bizim çalışmamızdan yüksek (APM PANSS toplam puanı:78.33±22.02 PANSS toplam puanı: 80.63±21.06) saptanmış (17), ancak APM ve APP kullanan hasta grupları arasında PANSS skorlarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bizim çalışmamızda diğer çalışmalara göre PANSS skorlarının daha düşük olmasının sebebinin araştırmaya dahil edilen hastaların en az 3 yıldır remisyonda ve aynı AP tedavide olma kriterinden kaynaklandığını düşünmekteyiz. Hastalarımız ayrıca toplum ruh sağlığı merkezinden yakın takipli hastalardır, bu durum hastalarda tedavi etkinliğini arttırmış ve böylelikle daha düşük PANSS skorları elde edilmiştir. Türkiye'de yapılan ve şizofrenide politerapinin belirtiler, yan etki ve yaşam niteliği üzerine etkisini ölçen bir çalışmada ise APP kullanan hastalarda sadece PANSS negatif skorunda APM kullanan hastalara göre anlamlı bir yükseklik saptanmıştır (180). Essock ve ark. yaptığı APP'den APM'ye geçiş çalışmasında da geçiş sonrası da dahil olmak üzere toplam PANSS skorunda bir değişiklik saptanmamıştır (181). Literatürdeki bu bulgular değerlendirildiğinde hastaların remisyonda olma durumuna göre PANSS skorlarında farklılık saptanırken, sonuçlarımıza paralel şekilde APP ile daha yüksek PANSS skorları arasında anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır.

5.2. BİLİŞSEL İŞLEV VERİLERİYLE YAN ETKİ, SOSYAL İŞLEVSELLİK VE ETKİNLİK ARASINDAKİ İLİŞKİNİN TARTIŞILMASI

Bilişsel işlev puanları ile özellikle UKU yan etki ölçeği ve PSP ölçeği arasında anlamlı bir ilişki olduğu görülmektedir. Bu bize yan etki artışıyla birlikte bilişsel işlevlerde bozulma olduğunu, sosyal işlevselliği daha iyi olan hastaların bilişsel işlevlerinin daha iyi olduğunu göstermektedir. Etkinlik/semptom şiddeti ile olan ilişki ise özellikle sosyal biliş ve motor hız alanında görülmüş olup, PANSS negatif

puanlarıyla daha çok ilişkili bulunmuştur. Literatürdeki diğer çalışma sonuçlarına paralel şekilde PANSS pozitif ölçek puanları ile bilişsel işlevler arasında bir ilişki saptanmamıştır (182,183).

Yan etki puanları ile bilişsel işlev test skorlarına baktığımızda istatistiksel olarak anlamlı ilişkiler saptanmıştır. Nörobilişsel alandaki test sonuçlarını öncelikle incelediğimizde UKU yan etki puanlarındaki artış, bellek ve geri çağırma doğru yanıtlarında azalmayı göstermektedir. Yüz belleği için olan sonuçlar uzamsal bellekten istatistiksel olarak daha anlamlı sonuçlanmıştır. Literatüre bakıldığında yan etki ve bellek arasındaki ilişkiyi inceleyen çok fazla çalışma bulunamamıştır. Bir çalışma EPS ile bilişsel işlevleri incelemiş, Wechsler bellek ölçeği kullanılmış ve bizim sonuçlarımıza paralel şekilde yan etki artışı ile bellek testi sonuçları arasında ters yönlü bir ilişki saptanmıştır (184). Yürütücü işlev alanına baktığımızda ise problem çözme ve bilişsel esneklik alanında doğru yanıt, deneme sayısı ve özellikle en önemli kısım olan başarılan kategori sayısındaki artış, UKU yan etki ölçeğindeki daha düşük puanlarla ilişkili bulunmuştur. Benzer bir sonuç çalışma belleğinde de elde edilmiş, doğru yanıtlardaki artış, UKU puanlarındaki azalma ile ilişkili bulunmuştur. Hwang ve ark. 2009 yılında yaptığı bir çalışmada bizim bulgularımıza paralel şekilde yürütücü işlevlerdeki bozulma, yan etkilerdeki artış ile ilişkili bulunmuştur, ancak bu çalışmada UKU yan etki ölçeğinin hastalar tarafından doldurulan formu kullanılmıştır (185). Dikkati ölçen CPT testinde ise doğru yanıt sayısıyla yan etki arasında bir ilişki bulunmamış, rakam ve harf testleri için saptanan sürede uzama ile UKU puanlarında artış zayıf ama istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde görülmüştür. Sensorimotor alana baktığımızda ise MPT testinde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmış, UKU yan etki ölçek puanındaki artış, yanıt süresindeki artışla ilişkili bulunmuştur. CPT'deki bulgularımız ile bu sonuç birlikte değerlendirildiğinde, yan etki artışı ile dikkatte bir azalma olmadığı, ancak yan etki artışıyla birlikte cevap sürelerinde uzamanın görüldüğü ve bu durumun motor bir yavaşlamanın veya işlemleme hızında bir azalmanın sonucu olabileceğini düşündürmektedir. Nitekim yapılan bir çalışmada bulgularımıza paralel bir sonuç elde edilmiştir ancak bu çalışmada da yine UKU yan etki ölçeğinin hastalar tarafından doldurulan formu kullanılmıştır (186). Literatürdeki diğer çalışmalar incelendiğinde UKU gibi tüm yan etkileri kapsayan ve klinisyen tarafından doldurulan bir yan etki ölçeği ile bilişsel işlevleri inceleyen bir çalışmaya

rastlanmamıştır. Yapılan çalışmalarda daha çok EPS'yi inceleyen ölçeklerle nörobilişsel işlev puanları değerlendirilmiştir. Bu çalışmalarda EPS ölçek puan artışıyla nörobilişsel işlevlerde bozulma olduğunu gösteren (187) veya herhangi bir ilişki olmadığını gösteren (173) araştırmalar mevcuttur. 2024 yılında yeni yayınlanmış bir gözden geçirmede tüm çalışmalar değerlendirilmiş ve EPS yan etkilerine göre tek tek incelenmiştir (188). Genel olarak bakıldığında EPS bulgularında artış ile nörobilişsel işlevlerde bozulma saptanmış, özellikle yapılan çalışmalarda bilişsel alanların tek başına değerlendirilmesinin eksikliğinden bahsedilmiştir. Bu gözden geçirmede en net bulgu parkinsonizm ile yürütücü işlevlerde bozulma olduğudur. Sosyal biliş ve yan etki arasındaki ilişkiye bakıldığında da anlamlı ilişkiler saptanmıştır. ER40 total, korkmuş, üzgün ve nötr doğru yanıtlarıyla UKU yan etki puanı arasında negatif yönlü, ER40 toplam yanıt süresi, yanlış kızgın ve yanlış korku yanıtlarıyla UKU yan etki puanı arasında pozitif yönlü bir ilişki saptanmıştır. Bu sonuçlara bakıldığında şizofreni hastalarında algılamanın en çok bozulduğu negatif duygularda yan etki artışı ile anlamlı sonuçlar görülmektedir (171). Bu sonuçlar bize APP'den ziyade yan etkideki artışla birlikte sosyal bilişte bir bozulma olduğunu göstermektedir. Literatürdeki çalışmaları incelediğimizde ise yan etki ve sosyal bilişle ilişkili çok fazla çalışma bulunamamış, bulunan çalışmalar sadece EPS yan etkisi ile sosyal bilişi değerlendirmiş, 2 çalışma bir ilişki bulamamış (184,189) bir çalışma ise nörobilişsel işlevler üzerinden indirekt zayıf bir etki bulmuştur (190). Bu sebeple sonuçlarımız literatürde yan etki artışı ile sosyal bilişte bozulmayı anlamlı bir şekilde gösteren bizim bilgimiz dahilindeki ilk çalışma olmuştur. Sonuç olarak sosyal biliş dahil tüm nörobilişsel ve motor alanlarda bozulma yan etki artışı ile ilişkili bulunmuştur. Yan etkilerde unutkanlık, konsantrasyon sorunu, sedasyon ve EPS bulgularındaki artış nörobilişsel ve motor işlevlerdeki bozulmayla, bunlara ek olarak duygusal kayıtsızlık sosyal bilişteki bozulmalarla ilişkili gözükmektedir. Çalışmamız ayrıca yan etkilerin tüm bilişsel alanlardaki etkilerini inceleyen öncü bir araştırma olmuştur.

Sosyal işlevsellik alanında kişilerarası ilişkiler, sosyal yaşam ve çalışma aktivitelerine katılım, öz bakım ve rahatsız edici davranışları ölçen PSP ölçeğinin toplam puanı ile nörobilişsel işlevler ve sosyal biliş arasında anlamlı ilişkiler saptanmıştır. Nörobilişsel işlevlerde anlık bellek ve geri çağırma alanında, anlık

uzamsal bellek haricinde tüm doğru yanıtlarda artış ile PSP toplam puanı arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü bir ilişki saptanmıştır. Bellek işlevi sosyal hayatta kişilerarası ilişkilerde isimleri, yüzleri veya konuşulan konuları hatırlamak için önemli olduğundan bellek ve geri çağırmanın korunmuş olması, daha iyi sosyal işlevselliği yansıtmaktadır. Yürütücü bilişsel işlevlere baktığımızda problem çözme, soyut düşünme ve çalışma belleği alanlarında PSP ile istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü bir ilişki saptanmış, ancak bu sonuç dikkat alanında saptanamamıştır. Yürütücü bilişsel işlevler alanında problem çözme ve çalışma belleğinde daha iyi sonuçlar, daha iyi sosyal işlevselliği göstermektedir. Yürütücü bilişsel işlevler sosyal alanda kullanıldığı kadar iş, okul ve çalışma hayatında da önemli bir yere sahiptir ve bu sebeple işlevselliği daha iyi olan hastaların yürütücü bilişsel işlevlerinin korunmuş olması beklenen bir sonuçtur. Şizofrenide işlevselliğin nelerden etkilendiği ve nasıl düzeltilebileceği çok uzun yıllardır tartışılan bir konu olmuş ve bu konuda oldukça fazla çalışma yapılmıştır. Literatürü gözden geçirdiğimizde yapılan çalışmalar bizim sonuçlarımıza paralel şekilde şizofrenide nörobilişsel bozulma ile sosyal işlevsellik arasında pozitif yönlü bir ilişki saptamışlardır (182,191–198). Ancak literatürdeki verilerden farklı olarak dikkat ile sosyal işlevsellik arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptayamadık. 2011 yılında yapılan gözden geçirmede ise dikkat, sosyal çevrede davranış ile ilişkili bulunmamış, diğer sosyal işlevsellik alanlarında ise ilişkili bulunmuştur (192). Dikkat ile sosyal işlevsellik arasında bir ilişki saptayamamamız bu sebepten kaynaklanmış olabilir. Sosyal biliş ve sosyal işlevsellik arasındaki ilişkiye baktığımızda pozitif yönlü anlamlı bir sonuç elde edilmiştir. Sosyal işlevselliği iyi olan hastaların duygu tanıma becerileri sosyal işlevselliği bozuk olanlara göre daha iyi korunmuştur. Duygu tanıma ve empati yeteneği, sosyal ilişkiler kurma ve sürdürme için anahtar unsurlardandır. Bu sebeple duygu tanıma becerilerinde artan bir kötüleşme sosyal ilişkilerin bozulmasına veya kurulamasına neden olarak kişilerin sosyal işlevselliğinde bozulmaya yol açacaktır. Şizofrenide sosyal biliş, özellikle son yıllarda öne çıkan araştırma alanlarından birisi olmuştur. Yapılan çalışmalarda sosyal biliş ile sosyal işlevsellik arasında direkt bir ilişki olduğu gösterilmiş ve değerlendirmelerde uygulaması daha kısa süren sosyal işlevsellik ölçekleri ile sosyal biliş hakkında fikir elde edilebileceği öne sürülmüştür (191,193–196). Literatürdeki sonuçlara paralel

olarak bizim sonuçlarımız da nörobilişsel işlevlerde ve sosyal bilişte bozulma ile sosyal işlevsellikte bozulma olduğunu göstermektedir.

Etkinlik ve semptom şiddetini değerlendirdiğimiz PANSS ölçek puanları ile bilişsel işlevler arasındaki ilişkiye baktığımızda yürütücü işlevler ve bellek alanlarında aralarında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Literatürde semptom şiddeti ve nörobilişsel bozulmayı karşılaştıran oldukça fazla çalışma mevcut olup, sonuçları birbirinden farklılık göstermektedir. Nörobilişsel işlev puanları genelde toplam skor olarak verilmekte olup çoğunlukla genel nörobilişsel bozulmaya bakılmaktadır. Bellek alanında bozulmayı tek başına gösteren bir çalışmada (199) anlık bellek ve geri çağırma doğru yanıtları ile pozitif ve negatif semptom puanları arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Bu durum bizim çalışmamızda elde ettiğimiz sonuca parallelik göstermektedir. Yürütücü bilişsel işlevler alanına baktığımızda Hwang ve ark. 2009 yılında 72 şizofreni hastası ile yaptıkları çalışmada bizim sonuçlarımıza paralel şekilde hastalık şiddeti ile yürütücü işlevler arasında bir ilişkiye rastlanmamıştır (185). Benzer bir sonuç 2015 yılında İtalya'da yapılan bir çalışmada da saptanmış, Wisconsin kart eşleme testi sonuçları ile PANSS skorları arasında anlamlı bir ilişki görülmemiştir (200). Bu bulgular bizim çalışmamızdaki sonuçlarla paralellik göstermektedir. Ancak literatürde negatif semptom puanlarındaki artış ile yürütücü işlevlerde bozulma olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur (201,202). 2023 yılında yapılan detaylı bir gözden geçirmede ise nörobilişsel işlevler ile pozitif ve negatif semptomlar arasında ilişki olmadığı, dezorganize semptomlarla zayıf bir ilişki olabileceği belirtilmiştir (203). Sosyal biliş ile PANSS ölçek puanları arasındaki ilişkiye baktığımızda ise anlamlı sonuçlar saptanmıştır. PANSS total puanındaki artış istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde ER40 total, korkmuş ve nötr yüz tanıma doğru yanıtlarında azalmayı, PANSS genel psikopatoloji puanındaki artış ER40 total ve korkmuş yüz tanıma doğru yanıtlarında azalmayı, PANSS negatif puanındaki artış ER40 total, nötr yüz tanıma doğru yanıtlarında azalmayı ve yanlış pozitif mutlu yüz tanıma yanıtlarındaki artışı göstermiştir. Nötr yüz tanıma sonuçlarında ilişki diğer sonuçlara göre daha az anlamlıdır($p<0,05$). Bu bulgular bize özellikle negatif ve genel semptom şiddetindeki artış (ve bunların artışıyla total skordaki artış) ile şizofreni hastalarında sosyal bilişte bozulma olduğunu göstermektedir. PANSS pozitif semptom puanları ise sosyal bilişle alakalı herhangi bir fikir vermemektedir. PANSS değerlendirme soruları

tek tek düşünüldüğünde bu sonuçlar daha da anlam kazanmaktadır, çünkü pozitif belirtiler sanrı ve varsanıları değerlendirmekte, negatif belirtiler ve genel psikopatolojideki bazı sorular duygulanımda küntleşme, içe çekilme, ilişki kurmada güçlük, konuşmada akıcılık kaybı gibi sosyal alandaki bozulmaları değerlendirmekte ve bu bulgular haliyle sosyal bilişteki bozulmalara paralellik göstermektedir. Sonuçlarımız literatürdeki çalışmalarla uyum göstermektedir, ancak yapılan çalışmalarda genelde pozitif, negatif ve genel psikopatolojide dezorganize puan kısmı kullanılmış, toplam PANSS skoru karşılaştırmalara dahil edilmemiştir. 2013 yılında Fett ve ark. yaptığı çalışmada sosyal bilişteki bozulma PANSS genel psikopatoloji kısmında yer alan dezorganize semptom puanları ve negatif semptom puanlarındaki artış ile anlamlı olarak ilişkili bulunmuş, pozitif semptom puanları ile bir ilişki saptanmamıştır (204). 2017 yılında yapılan bir çalışmada da benzer sonuçlar elde edilmiş, sosyal bilişte özellikle yüzlerden duygu tanıma testi ve negatif semptomlar arasında anlamlı bir ilişki saptanmış, pozitif semptomlar ile bir ilişki bulunmamıştır (205). Motor hız alanını değerlendirdiğimizde ise PANNS negatif skorlarındaki artış ile parmak vurma testinde hem baskın el hem de baskın olmayan el için toplam vuruş sayısı azalmaktadır($p<0,05$). Bizim bulgularımıza paralel sonuçlar literatürdeki diğer çalışmalarda da gösterilmiştir (173,206).

Atipik antipsikotik kullanan hastaların bilişsel işlev puanları, tipik antipsikotik kullanan hastaların bilişsel işlev puanlarından daha yüksektir hipotezimiz, çalışmada sadece 1 tane tipik AP, 7 tane tipik+atipik AP kullanan hastamız olduğu için değerlendirilememiştir. Literatüre baktığımızda bu alanda yapılan çok sayıda çalışma mevcut olup, TAP ve AAP arasında bilişsel işlevler üzerinde belirgin bir farklılık olmadığı gösterilmiş (14,207), AAP'lerin kendi arasında bilişsel işlev farklılığına bakıldığında tek bir APP'nin diğerine üstünlüğü saptanmamıştır (15). Sonuç olarak yakın zamanlı önemli bir gözden geçirme literatürde tipik ve atipik AP'lerin bilişsel etkilerini karşılaştıran çalışmalarda metodoloji açısından farklılıklar sebebiyle çok farklı bulgular elde edildiğini, aslında tüm AP'ler tek tek ele alındığında hepsinin farklı bilişsel alanlarda farklı etkileri olduğu ve tek bir alana indirgenemeyeceğini belirtmektedir (203).

6.ÇALIŞMANIN ÖNEMİ VE KISITLILIKLAR

Çalışmamız en az 3 yıldır remisyonda olan, hastane yatışı olmamış ve tedavi değişikliği yapılmamış şizofreni hastalarının bilişsel işlevlerini değerlendirdiği için literatüre katkısı olacak bir çalışma olmuştur. Bu alanda yapılan çalışmalar incelendiğinde hastaların çok daha kısa süreli antipsikotik monoterapisi veya politerapisi kullandığı görülmektedir, ya da hastaların ne kadar süredir mevcut tedavisinde olduğu bilinmemektedir. Çalışmaya alınan hastalarımız toplum ruh sağlığı merkezinden takipli hastalar olduğu için tedavi sürekliliği ve remisyon durumları sürekli kontrol altındadır. Çalışmamızda birkaç kısıtlılık da mevcuttur. Öncelikle APM kullanan hastalar APP kullanan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yaşlı saptanmıştır. Çalışmanın kesitsel yapıda olması bize bilişsel işlevlerdeki anlık bir kesiti yansıtmaktadır. Teste alınan hastaların kullandıkları tedaviler öncesindeki nörobilişsel işlevlerini bilemediğimiz için çıkan sonuçları karşılaştırmak zorlaşmaktadır. Şizofreni kendi bünyesinde bilişsel yıkım ile giden bir hastalıktır. Hastaların hastalık şiddeti, genetik yük, yaşam ortamı, eğitim düzeyi, ailenin duygu dışavurumu, sosyal hayata katılımı gibi birçok faktör, medikal tedavinin yanında hastalık gidişatında önemli rol oynamaktadır. Çalışmamız literatürde yapılan benzer çalışmalara göre çok daha büyük bir örneklem sayısına sahiptir (n:84). Ancak çok daha büyük bir örneklem sayısı ile sonuçlardaki istatistiksel anlamlılık daha belirgin olabilir. Ayrıca çalışmamızda uyguladığımız testler tek tek değil baştan sona bir bütün olarak uygulanmaktadır. Bu sebeple ilk baştaki testlere uyum sağlayamayan, bırakmak isteyen 7 hasta sonuçlara dahil edilememiştir. Çalışmamızın bir diğer kısıtlılığı da uyguladığımız nörobilişsel bataryanın Türkçe versiyonunda sadece sözel olmayan bilişsel alanların değerlendirilmesidir. Bu sebeple sözel bilişsel alanlardaki bozulmalar değerlendirilememiştir. İki grup arasında karşılaştırma yapılması ve kontrol grubunun olmaması da genel çevredeki ortalama bilişsel işlevlerle hastalarınkini karşılaştırmada bir eksiklik oluşturmuş olabilir. Tüm bu faktörler göz önüne alındığında tedavi öncesini de içeren, daha fazla örneklem sayısının ve kontrol grubunun dahil edildiği bir kohort çalışmasının yapılması literatüre daha fazla katkı sağlayabilir.

7.SONUÇLAR

1. Çalışmamızda APP ve AP yükünün şizofreni hastalarında bilişsel işlevler, sosyal işlevsellik, yan etki ve etkinlik üzerindeki etkileri incelenmiş, bilişsel işlevlerdeki bozulmanın yan etki, işlevsellik ve semptom şiddetinden nasıl etkilendiğine bakılmıştır.

2. APM kullanan ve APP kullanan şizofreni hastalarının bilişsel işlev verileri karşılaştırıldığında APM kullanan hastaların yüzsel gecikmiş bellek testi, işlemleme hızı ve yanlış pozitif korkmuş duygu tanıması APP kullanan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha iyi sonuçlanmıştır.

3. Plaseboya göre etkinliği gösterilmiş doz olan 500mg/g KPZ eşdeğer doza göre 500mg/g altı ve üstü gruplar karşılaştırıldığında 500mg/g altındaki grupta yüzsel ve uzamsal gecikmiş bellek, doğru üzgün duygu tanıma ve yanlış pozitif korkmuş duygu tanıma 500mg/g üstündeki gruba göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha iyi sonuçlanmıştır.

4. KPZ günlük eşdeğer dozu 500mg/g üzerindeki grubun problem çözme, işlemleme hızı, anlık bellek, geri çağırma ve duygu tanıma skorlarının APP kullanan gruba göre daha kötü sonuçlanmış olması bize artan günlük AP dozu ile bilişsel işlevler ve sosyal bilişte bozulma olduğunu düşündürmektedir.

5. Ölçek skorlarına bakıldığında PANSS skorları için APM ve APP kullanan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmazken UKU yan etki puanları APP kullanan hastalarda, PSP puanları APM kullanan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek saptanmıştır. Yani APP ile yan etkide artış ve işlevsellikte bozulma görülmektedir.

6. Bilişsel işlev sonuçları ile UKU yan etki ölçeği arasındaki korelasyon incelendiğinde bellek, yürütücü bilişsel işlevler, sosyal biliş, motor ve sensorimotor işlevler arasında doğru cevaplarla negatif yönlü, yanıt süreleri ve yanlış cevaplarla pozitif yönlü istatistiksel olarak anlamlı ilişkiler saptanmıştır. Yan etkide artış bilişsel işlevlerde bozulmaya ve yanıt sürelerinde uzamaya sebebiyet vermektedir.

7. Bilişsel işlev sonuçları ile PSP ölçek puanları arasındaki korelasyon incelendiğinde bellek, yürütücü işlevler ve sosyal biliş arasında doğru cevaplarla pozitif yönlü, yanlış cevaplar ve yanıtlama süresi açısından negatif yönlü istatistiksel

olarak anlamlı ilişkiler saptanmıştır. Dikkat, motor ve sensorimotor alan verileriyle istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Daha iyi sosyal işlevselliğe sahip hastaların bilişsel fonksiyonları daha iyi korunmuştur.

8. Bilişsel işlev sonuçları ile PANSS arasındaki korelasyon incelendiğinde pozitif semptom puanları ile bilişsel işlevler arasında hiçbir ilişki saptanmamıştır. Bellek ve yürütücü işlev alanlarında PANSS skorları ile anlamlı bir ilişki görülmemiştir. PANSS negatif puanları ile motor işlev arasında negatif yönlü istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır. PANSS negatif, genel psikopatoloji ve toplam puanları ile duygu tanıma doğru yanıtları arasında negatif yönlü, yanlış cevaplar için pozitif yönlü istatistiksel olarak anlamlı ilişkiler saptanmıştır.

9. APP bazı bilişsel işlevlerde bozulmaya sebebiyet vermekle birlikte, genel olarak tüm bilişsel alanları kötü etkilememektedir. APP'nin bilişsel işlevler üzerindeki yıkıcı etkisi indirekt olarak yan etki artışı ve işlevsellikte bozulma üzerinden görülmektedir.

8.KAYNAKLAR

1. Esen Danacı A, Böke Ö, Saka MC, Erol A, Ulusoy Kaymak S. Şizofreni ve Diğer Psikotik Bozukluklar Temel Kitap. Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları; 2018.

2. Rund BR. A review of longitudinal studies of cognitive functions in schizophrenia patients. Schizophr Bull. 1998;24(3):425–35.

3. Saykin AJ. Neuropsychological Deficits in Neuroleptic Naive Patients With First-Episode Schizophrenia. Arch Gen Psychiatry. 1994 Feb 1;51(2):124.

4. Mesholam-Gately RI, Giuliano AJ, Goff KP, Faraone SV, Seidman LJ. Neurocognition in first-episode schizophrenia: a meta-analytic review. Neuropsychology. 2009 May;23(3):315–36.

5. Goldberg TE, Hyde TM, Kleinman JE, Weinberger DR. Course of schizophrenia: neuropsychological evidence for a static encephalopathy. Schizophr Bull. 1993;19(4):797–804.

6. Hyde TM, Nawroz S, Goldberg TE, Bigelow LB, Strong D, Ostrem JL, et al. Is there cognitive decline in schizophrenia? A cross-sectional study. Br J Psychiatry J Ment Sci. 1994 Apr;164(4):494–500.

7. Mockler D, Riordan J, Sharma T. Memory and intellectual deficits do not decline with age in schizophrenia. Schizophr Res. 1997 Jul 25;26(1):1–7.

8. Irani F, Kalkstein S, Moberg EA, Moberg PJ. Neuropsychological performance in older patients with schizophrenia: a meta-analysis of cross-sectional and longitudinal studies. Schizophr Bull. 2011 Nov;37(6):1318–26.

9. Keefe RSE, Bilder RM, Harvey PD, Davis SM, Palmer BW, Gold JM, et al. Baseline neurocognitive deficits in the CATIE schizophrenia trial. Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol. 2006 Sep;31(9):2033–46.

10. Green MF, Kern RS, Braff DL, Mintz J. Neurocognitive deficits and functional outcome in schizophrenia: are we measuring the “right stuff”? Schizophr Bull. 2000;26(1):119–36.

11. Green MF. What are the functional consequences of neurocognitive deficits in schizophrenia? Am J Psychiatry. 1996 Mar;153(3):321–30.

12. King DJ. The effect of neuroleptics on cognitive and psychomotor function. Br J Psychiatry J Ment Sci. 1990 Dec;157:799–811.

13. Mortimer AM. Cognitive function in schizophrenia—do neuroleptics make a difference? Pharmacol Biochem Behav. 1997;56(4):789–95.

14. Mishara AL, Goldberg TE. A meta-analysis and critical review of the effects of conventional neuroleptic treatment on cognition in schizophrenia: opening a closed book. Biol Psychiatry. 2004 May 15;55(10):1013–22.

15. Nielsen RE, Levander S, Kjaersdam Telléus G, Jensen SOW, Østergaard Christensen T, Leucht S. Second-generation antipsychotic effect on cognition in patients with schizophrenia—a meta-analysis of randomized clinical trials. Acta Psychiatr Scand. 2015 Mar;131(3):185–96.

16. Keefe RSE, Young CA, Rock SL, Purdon SE, Gold JM, Breier A. One-year double-blind study of the neurocognitive efficacy of olanzapine, risperidone, and haloperidol in schizophrenia. Schizophr Res. 2006 Jan;81(1):1–15.

17. Kontis D, Theochari E, Kleisas S, Kalogerakou S, Andreopoulou A, Psaras R, et al. Doubtful association of antipsychotic polypharmacy and high dosage with cognition in chronic schizophrenia. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2010 Oct;34(7):1333–41.

18. Galling B, Roldán A, Hagi K, Rietschel L, Walyzada F, Zheng W, et al. Antipsychotic augmentation vs. monotherapy in schizophrenia: systematic review, meta-analysis and meta-regression analysis. World Psychiatry. 2017 Feb;16(1):77–89.

19. Élie D, Poirier M, Chianetta J, Durand M, Grégoire C, Grignon S. Cognitive effects of antipsychotic dosage and polypharmacy: a study with the BACS in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. J Psychopharmacol (Oxf). 2010 Jul;24(7):1037–44.

20. Kamei H. Polypharmacy Management of Antipsychotics in Patients with Schizophrenia. Medicina (Mex). 2022 Nov 3;58(11):1584.

21. Chakos MH, Glick ID, Miller AL, Hamner MB, Miller DD, Patel JK, et al. Baseline use of concomitant psychotropic medications to treat schizophrenia in the CATIE trial. Psychiatr Serv Wash DC. 2006 Aug;57(8):1094–101.

22. Srivastava A, Dada O, Qian J, Al-Chalabi N, Fatemi AB, Gerretsen P. Epigenetics of Schizophrenia. Psychiatry Res. 2021;305(114218).

23. Tripathi A, Kar SK, Shukla R. Cognitive deficits in schizophrenia: A review of the literature. Schizophr Res. 2018 Feb;(28;16(1):7–17.).

24. Bhugra D. Psychiatry in ancient Indian texts: a review. Hist Psychiatry. 1992 Jun 1;3(10):167–86.

25. Euripides AD. Orestes and Other Plays. The Children of Heracles, Andromache, the Suppliant Women, the Phoenician Women, Orestes. Iphigenia Aulis. 1974;1–439.

26. Kyziridis TC. Notes on the history of schizophrenia. Ger J Psychiatry. 2005 Jul;8:42–8.

27. Berrios G, Luque R, Villagran J. Schizophrenia: A Conceptual History. Int J Psychol Psychol Ther. 2003 Dec;3:111–40.

28. Jablensky A. The diagnostic concept of schizophrenia: its history, evolution, and future prospects. Dialogues Clin Neurosci. 2010 Sep;12(3):271–87.

29. Rybakowski J. Etiopathogenesis of schizophrenia - the state of the art for 2021. Psychiatr Pol. 2021;30;55(2):261–74.

30. McGlashan TH. Eugen Bleuler: centennial anniversary of his 1911 publication of Dementia Praecox or the group of schizophrenias. Schizophr Bull. 2011 Nov;37(6):1101–3.

31. McGrath J, Saha S, Chant D, Welham J. Schizophrenia: a concise overview of incidence, prevalence, and mortality. Epidemiol Rev. 2008;30:67–76.

32. Saha S, Chant D, Welham J, McGrath J. A systematic review of the prevalence of schizophrenia. PLoS Med. 2005;May;2(5):e141.

33. Sham PC, MacLean CJ, Kendler KS. A typological model of schizophrenia based on age at onset, sex and familial morbidity. Acta Psychiatr Scand. 1994 Feb;89(2):135–41.

34. Öztürk O, Uluşahin A. Ruh Sağlığı ve Bozuklukları. 18th ed. Ankara; 2023. 788 p.

35. Davis J, Eyre H, Jacka FN, Dodd S, Dean O, McEwen S, et al. A review of vulnerability and risks for schizophrenia: Beyond the two hit hypothesis. Neurosci Biobehav Rev. 2016 Jun;65:185–94.

36. Köroğlu E, Güleç C. İn: Psikiyatri Temel Kitabı. 2nd ed. Ankara; 2007. p. 184–204.

37. Waldo MC, Adler LE, Leonard S, Olincy A, Ross RG, Harris JG, et al. Familial transmission of risk factors in the first-degree relatives of schizophrenic people. Biol Psychiatry. 2000 Feb 1;47(3):231–9.

38. Farrell MS, Werge T, Sklar P, Owen MJ, Ophoff RA, O'Donovan MC, et al. Evaluating historical candidate genes for schizophrenia. Mol Psychiatry. 2015 May;20(5):555–62.

39. Sadock B, Sadock V, Ruiz P. Comprehensive Textbook of Psychiatry. 11th ed. CS P, N S, editors. 2017.

40. Lichtermann D, Karbe E, Maier W. The genetic epidemiology of schizophrenia and of schizophrenia spectrum disorders. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 2000;250(6):304–10.

41. Cannon M, Jones PB, Murray RM. Obstetric complications and schizophrenia: historical and meta-analytic review. Am J Psychiatry. 2002 Jul;159(7):1080–92.

42. Harvey PD, Rosenthal JB. Cognitive and functional deficits in people with schizophrenia: Evidence for accelerated or exaggerated aging? Schizophr Res. 2018 Jun;196:14–21.

43. Hany M, Rehman B, Rizvi A, Chapman J. Schizophrenia. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024.

44. Torrey EF, Buka S, Cannon TD, Goldstein JM, Seidman LJ, Liu T, et al. Paternal age as a risk factor for schizophrenia: how important is it? Schizophr Res. 2009 Oct;114(1–3):1–5.

45. Miller B, Messias E, Miettunen J, Alaräisänen A, Järvelin MR, Koponen H, et al. Meta-analysis of paternal age and schizophrenia risk in male versus female offspring. Schizophr Bull. 2011 Sep;37(5):1039–47.

46. Varese F, Smeets F, Drukker M, Lieverse R, Lataster T, Viechtbauer W, et al. Childhood adversities increase the risk of psychosis: a meta-analysis of patient-control, prospective- and cross-sectional cohort studies. Schizophr Bull. 2012 Jun;38(4):661–71.

47. Morgan C, Gayer-Anderson C. Childhood adversities and psychosis: evidence, challenges, implications. World Psychiatry Off J World Psychiatr Assoc WPA. 2016 Jun;15(2):93–102.

48. Alptekin K, Ulas H, Akdede BB, Tümüklü M, Akvardar Y. Prevalence and risk factors of psychotic symptoms: in the city of Izmir, Turkey. Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol. 2009 Nov;44(11):905–10.

49. Moore THM, Zammit S, Lingford-Hughes A, Barnes TRE, Jones PB, Burke M, et al. Cannabis use and risk of psychotic or affective mental health outcomes: a systematic review. Lancet Lond Engl. 2007 Jul 28;370(9584):319–28.

50. Nielsen SM, Toftdahl NG, Nordentoft M, Hjorthøj C. Association between alcohol, cannabis, and other illicit substance abuse and risk of developing schizophrenia: a nationwide population based register study. Psychol Med. 2017 Jul;47(9):1668–77.

51. Morgan C, Charalambides M, Hutchinson G, Murray RM. Migration, ethnicity, and psychosis: toward a sociodevelopmental model. Schizophr Bull. 2010 Jul;36(4):655–64.

52. Fornito A, Yücel M, Patti J, Wood SJ, Pantelis C. Mapping grey matter reductions in schizophrenia: an anatomical likelihood estimation analysis of voxel-based morphometry studies. Schizophr Res. 2009 Mar;108(1–3):104–13.

53. Glahn DC, Laird AR, Ellison-Wright I, Thelen SM, Robinson JL, Lancaster JL, et al. Meta-analysis of gray matter anomalies in schizophrenia: application of anatomic likelihood estimation and network analysis. Biol Psychiatry. 2008 Nov 1;64(9):774–81.

54. Owens DG, Johnstone EC, Crow TJ, Frith CD, Jagoe JR, Kreel L. Lateral ventricular size in schizophrenia: relationship to the disease process and its clinical manifestations. Psychol Med. 1985 Feb;15(1):27–41.

55. Modinos G, Costafreda SG, van Tol MJ, McGuire PK, Aleman A, Allen P. Neuroanatomy of auditory verbal hallucinations in schizophrenia: a quantitative meta-analysis of voxel-based morphometry studies. Cortex J Devoted Study Nerv Syst Behav. 2013 Apr;49(4):1046–55.

56. Peters BD, Blaas J, Haan L. Diffusion tensor imaging in the early phase of schizophrenia: What have we learned? J Psychiatr Res. 2010;(v;44(15):993-1004).

57. Baştürk DM, Turan DT, Sofuoğlu DS, Yılmaz S. Negative and Positive Symptoms: In Relation to Regional Cerebral Blood Flow in Drug-Free Schizophrenic Patients. 2000;10(2).

58. Mehmet Emin Ceylan, Mesut Çetin. Araştırma ve Klinik Uygulamada Biyolojik Psikiyatri. 4th ed. Vol. 1: Şizofreni. Baskı; 2009.

59. Davis KL, Kahn RS, Ko G, Davidson M. Dopamine in schizophrenia: a review and reconceptualization. Am J Psychiatry. 1991 Nov;148(11):1474–86.

60. Işık U, Işık E. Şizofreninin Nörobiyolojisi. İn: Biyolojik Psikiyatri. 1st ed. Ankara: Sigma Yayınları; 2012.

61. Ertuğrul A, Yüksel N. Şizofreninin Nörobiyolojisi. İn: Temel Psikofarmakoloji. Ankara; 2010. p. 354–63.

62. Krystal JH, Karper LP, Seibyl JP, Freeman GK, Delaney R, Bremner JD, et al. Subanesthetic effects of the noncompetitive NMDA antagonist, ketamine, in humans. Psychotomimetic, perceptual, cognitive, and neuroendocrine responses. Arch Gen Psychiatry. 1994 Mar;51(3):199–214.

63. Javitt DC, Zukin SR. Recent advances in the phencyclidine model of schizophrenia. Am J Psychiatry. 1991 Oct;148(10):1301–8.

64. Lewis DA, Hashimoto T, Volk DW. Cortical inhibitory neurons and schizophrenia. Nat Rev Neurosci. 2005;Apr;6(4):312-24.

65. Lewis DA. Inhibitory neurons in human cortical circuits: substrate for cognitive dysfunction in schizophrenia. Curr Opin Neurobiol. 2014;26:22–6.

66. Zhao X, Qin S, Shi Y, Zhang A, Zhang J, Bian L, et al. Systematic study of association of four GABAergic genes: Glutamic acid decarboxylase 1 gene, glutamic acid decarboxylase 2 gene, GABAB receptor 1 gene and GABAA receptor subunit β2 gene, with schizophrenia using a universal DNA microarray. Schizophr Res. 2007;Jul;93(1-3):374-84.

67. Raedler TJ, Bymaster FP, Tandon R, Copolov D, Dean B. Towards a muscarinic hypothesis of schizophrenia. Mol Psychiatry. 2007 Mar;12(3):232–46.

68. Martin LF, Freedman R. Schizophrenia and the α7 Nicotinic Acetylcholine Receptor. Int Rev Neurobiol. 2007;78:225–46.

69. Ertuğrul A. Şizofreni Etiyolojisi. Turk Klin J Intern Med Sci Internet. 2005;1(12):6–14.

70. Reichenberg A, Weiser M, Caspi A, Knobler HY, Lubin G, Harvey PD, et al. Premorbid intellectual functioning and risk of schizophrenia and spectrum disorders. J Clin Exp. 2006;Feb;28(2):193-207.

71. Nilsson E, Stålberg G, Lichtenstein P, Cnattingius S, Olausson PO, Hultman CM. Fetal Growth Restriction and Schizophrenia: A Swedish Twin Study. Twin Res Hum Genet. 2005 Aug;8(4):402–8.

72. Cannon M, Clarke MC. Risk for schizophrenia — broadening the concepts, pushing back the boundaries. Schizophr Res. 2005;(v;79(1):5-13).

73. Piper M, Beneyto M, Burne THJ, Eyles DW, Lewis DA, McGrath JJ. The neurodevelopmental hypothesis of schizophrenia: convergent clues from epidemiology and neuropathology. Psychiatr Clin North Am. 2012 Sep;35(3):571–84.

74. Köroğlu E, editor. DSM-5 Tanı Ölçütleri Başvuru El Kitabı, Amerikan Psikiyatri Birliği. 5th ed. 2013.

75. Cloninger CR, Martin RL, Guze SB, Clayton PJ. Diagnosis and prognosis in schizophrenia. Arch Gen Psychiatry. 1985 Jan;42(1):15–25.

76. McCabe MS, Fowler RC, Cadoret RJ, Winokur G. Symptom differences in schizophrenia with good and poor prognosis. Am J Psychiatry. 1972 Apr;128(10):1239–43.

77. Lang FU, Kösters M, Lang S, Becker T, Jäger M. Psychopathological long-term outcome of schizophrenia-a review. Acta Psychiatr Scand. 2013 Mar;127(3):173–82.

78. Gourzis P, Katrivanou A, Beratis S. Symptomatology of the Initial Prodromal Phase in Schizophrenia. Schizophr Bull. 2002 Jan 1;28(3):415–29.

79. Galletly C, Castle D, Dark F, Humberstone V, Jablensky A, Killackey E, et al. Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for the management of schizophrenia and related disorders. Aust N Z J Psychiatry. 2016 May;50(5):410–72.

80. Buchanan R, Carpenter T, Karpenter TW. Schizophrenia: Introduction and overwiew. Içinde: Kaplan Sadock's comprehensive text book of psychiatry. 2000.

81. Kane JM, Correll CU. Past and Present Progress in the Pharmacologic Treatment of Schizophrenia. J Clin Psychiatry. 2010 Sep;71(9):1115.

82. Buckley PF, Stahl SM. Pharmacological treatment of negative symptoms of schizophrenia: therapeutic opportunity or Cul-de-sac? Acta Psychiatr Scand. 2007 Feb;115(2):93–100.

83. Shifu X, Haibo X, Guanjun L, Chengmei Y, Xia L, Chao C, et al. Therapeutic effects of cerebrolysin added to risperidone in patients with schizophrenia dominated by negative symptoms. Aust N Z J Psychiatry. 2012 Feb 1;46(2):153–60.

84. Miyamoto S, Miyake N, Jarskog LF, Fleischhacker WW, Lieberman JA. Pharmacological treatment of schizophrenia: a critical review of the pharmacology and clinical effects of current and future therapeutic agents. Mol Psychiatry. 2012 Dec;17(12):1206–27.

85. McEvoy JP, Lieberman JA, Stroup TS, Davis SM, Meltzer HY, Rosenheck RA, et al. Effectiveness of Clozapine Versus Olanzapine, Quetiapine, and Risperidone in Patients With Chronic Schizophrenia Who Did Not Respond to Prior Atypical Antipsychotic Treatment. Am J Psychiatry. 2006 Apr;163(4):600–10.

86. Leucht S, Corves C, Arbter D, Engel RR, Li C, Davis JM. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. Lancet Lond Engl. 2009 Jan 3;373(9657):31–41.

87. Ali SA, Mathur N, Malhotra AK, Braga RJ. Electroconvulsive Therapy and Schizophrenia: A Systematic Review. Mol Neuropsychiatry. 2019 Apr;5(2):75–83.

88. Petrides G, Malur C, Braga RJ, Bailine SH, Schooler NR, Malhotra AK, et al. Electroconvulsive therapy augmentation in clozapine-resistant schizophrenia: a prospective, randomized study. Am J Psychiatry. 2015 Jan;172(1):52–8.

89. Rajagopalan A, Lim KWK, Tan XW, Martin D, Lee J, Tor PC. Predictors of cognitive changes in patients with schizophrenia undergoing electroconvulsive therapy. PloS One. 2023;18(5):e0284579.

90. Tor PC, Ying J, Ho NF, Wang M, Martin D, Ang CP, et al. Effectiveness of Electroconvulsive Therapy and Associated Cognitive Change in Schizophrenia: A Naturalistic, Comparative Study of Treating Schizophrenia With Electroconvulsive Therapy. J ECT. 2017 Dec;33(4):272–7.

91. Kreyenbuhl J, Buchanan RW, Dickerson FB, Dixon LB. The Schizophrenia Patient Outcomes Research Team (PORT): Updated Treatment Recommendations 2009. Schizophr Bull. 2009 Dec 2;36(1):94.

92. Asher L, Patel V, De Silva MJ. Community-based psychosocial interventions for people with schizophrenia in low and middle-income countries: systematic review and meta-analysis. BMC Psychiatry. 2017 Oct 30;17(1):355.

93. Keepers GA, Fochtmann LJ, Anzia JM, Benjamin S, Lyness JM, Mojtabai R, et al. The American Psychiatric Association Practice Guideline for the Treatment of Patients With Schizophrenia. Am J Psychiatry. 2020;177(9).

94. Karslıoğlu EH, Özalp E, Şahiner İV, Öztürk M, Albayrak MN, Aydın S, et al. Does Combined Antipsychotic Treatment Provide Better Control on Symptoms in Patients with Schizophrenia than the Monotherapy? Klin Psikofarmakol Bül-Bull Clin Psychopharmacol. 2016;26(1).

95. MacCabe JH, Wicks S, Löfving S, David AS, Berndtsson Å, Gustafsson JE, et al. Decline in cognitive performance between ages 13 and 18 years and the risk for psychosis in adulthood: a Swedish longitudinal cohort study in males. JAMA Psychiatry. 2013 Mar;70(3):261–70.

96. Gur RE, Calkins ME, Gur RC, Horan WP, Nuechterlein KH, Seidman LJ, et al. The Consortium on the Genetics of Schizophrenia: Neurocognitive Endophenotypes. Schizophr Bull. 2006 Dec 7;33(1):49–68.

97. Smith TE, Hull JW, Huppert JD, Silverstein SM. Recovery from psychosis in schizophrenia and schizoaffective disorder: symptoms and neurocognitive rate-limiters for the development of social behavior skills. Schizophr Res. 2002 Jun 1;55(3):229–37.

98. Bell MD, Bryson G. Work rehabilitation in schizophrenia: does cognitive impairment limit improvement? Schizophr Bull. 2001;27(2):269–79.

99. Keefe RSE, Seidman LJ, Christensen BK, Hamer RM, Sharma T, Sitskoorn MM, et al. Comparative Effect of Atypical and Conventional Antipsychotic Drugs on Neurocognition in First-Episode Psychosis: A Randomized, Double-Blind Trial of Olanzapine Versus Low Doses of Haloperidol. Am J Psychiatry. 2004 Jun 1;161(6):985–95.

100. Woodward ND, Purdon SE, Meltzer HY, Zald DH. A meta-analysis of cognitive change with haloperidol in clinical trials of atypical antipsychotics: Dose effects and comparison to practice effects. Schizophr Res. 2007 Jan;89(1–3):211–24.

101.Husa AP, Moilanen J, Murray GK, Marttila R, Haapea M, Rannikko I, et al. Lifetime antipsychotic medication and cognitive performance in schizophrenia at age 43 years in a general population birth cohort. Psychiatry Res. 2017 Jan;247:130.

102.Hori H, Yoshimura R, Katsuki A, Sugita AI, Atake K, Nakamura J. Switching to antipsychotic monotherapy can improve attention and processing speed, and social activity in chronic schizophrenia patients. J Psychiatr Res. 2013 Dec;47(12):1843–8.

103.Stahl SM. Stahl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications. 5th ed. Cambridge: Cambridge University Press; 2021.

104.Kenny JT, Meltzer HY. Attention and higher cortical functions in schizophrenia. J Neuropsychiatry Clin Neurosci. 1991;3(3):269–75.

105.Liu SK, Chiu CH, Chang CJ, Hwang TJ, Hwu HG, Chen WJ. Deficits in sustained attention in schizophrenia and affective disorders: stable versus state-dependent markers. Am J Psychiatry. 2002 Jun;159(6):975–82.

106.Du N, Meng X, Li J, Shi L, Zhang X. Decline in Working Memory in Stable Schizophrenia May Be Related to Attentional Impairment: Mediating Effects of Negative Symptoms, a Cross-Sectional Study. Neuropsychiatr Dis Treat. 2024 Jan;Volume 20:149–58.

107.Bender S, Dittmann-Balcar A, Schall U, Wolstein J, Klimke A, Riedel M, et al. Influence of atypical neuroleptics on executive functioning in patients with schizophrenia: a randomized, double-blind comparison of olanzapine vs. clozapine. Int J Neuropsychopharmacol. 2005 Sep 21;9(02):135.

108.Brüne M, Abdel-Hamid M, Lehmkämper C, Sonntag C. Mental state attribution, neurocognitive functioning, and psychopathology: what predicts poor social competence in schizophrenia best? Schizophr Res. 2007 May;92(1–3):151–9.

109.Saykin AJ, Gur RC, Gur RE, Mozley PD, Mozley LH, Resnick SM, et al. Neuropsychological function in schizophrenia. Selective impairment in memory and learning. Arch Gen Psychiatry. 1991 Jul;48(7):618–24.

110.Lee J, Park S. Working memory impairments in schizophrenia: a meta-analysis. J Abnorm Psychol. 2005 Nov;114(4):599–611.

111.Gross JJ. Emotion regulation: affective, cognitive, and social consequences. Psychophysiology. 2002 May;39(3):281–91.

112.Addington J, Addington D. Neurocognitive and social functioning in schizophrenia: a 2.5 year follow-up study. Schizophr Res. 2000 Jul 7;44(1):47–56.

113.Quee PJ, Van Der Meer L, Krabbendam L, De Haan L, Cahn W, Wiersma D, et al. Insight change in psychosis: relationship with neurocognition, social cognition, clinical symptoms and phase of illness. Acta Psychiatr Scand. 2014 Feb;129(2):126–33.

115.First, M. B., Williams, J. B., Karg, R. S., & Spitzer, R. L. APA - Users Guide for the Structured Clinical Interview for DSM-5 Disorders-Clinician Version SCID-5-CV. 2015.

116.Elbir M, Alp Topbas O, Bayad S, Kocabas T, Topak OZ, Cetin S, et al. Adaptation and Reliability of the Structured Clinical Interview for DSM-5-Disorders - Clinician Version (SCID-5/CV) to the Turkish Language. Turk J Psychiatry. 2019;

117.Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. Schizophr Bull. 1987;13(2):261–76.

118.Kostakoglu A, Batur S, Tiryaki A, Gogus A. Reliability and validity of the Turkish version of the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS). TURK Psikol Derg. 1999;14(44).

119.Lingjaerde O, Ahlfors UG, Bech P, Dencker SJ, Elgen K. The UKU side effect rating scale. A new comprehensive rating scale for psychotropic drugs and a cross-sectional study of side effects in neuroleptic-treated patients. Acta Psychiatr Scand Suppl. 1987;334:1–100.

120.Usta H, Ünal GG, Gica Ş. Udvalg Kliniske Undersøgelser Yan Etki Değerlendirme Ölçeği'nin (UKUSERS) Kronik Şizofreni Tanılı Hastalarda Türkçe Güvenilirlik ve Faktör Analizi. Vol. 58. 2020. p. 7.

121.Morosini PL, Magliano L, Brambilla L, Ugolini S, Pioli R. Development, reliability and acceptability of a new version of the DSM-IV Social and Occupational Functioning Assessment Scale (SOFAS) to assess routine social functioning. Acta Psychiatr Scand. 2000 Apr;101(4):323–9.

122.Aydemir Ö, Üçok A, Esen-Danac A, Karaday G, Emiro B. Bireysel ve Sosyal Performans Ölçeği'nin Türkçe Sürümünün Geçerlilik ve Güvenilirlik Çalışması. 2009;19(2).

123.Moore TM, Reise SP, Gur RE, Hakonarson H, Gur RC. Psychometric properties of the Penn Computerized Neurocognitive Battery. Neuropsychology. 2015 Mar;29(2):235–46.

124.Calkins ME, Tepper P, Gur RC, Ragland JD, Klei L, Wiener HW, et al. Project Among African-Americans to Explore Risks for Schizophrenia (PAARTNERS): Evidence for Impairment and Heritability of Neurocognitive Functioning in Families of Schizophrenia Patients. Am J Psychiatry. 2010 Apr 1;167(4):459–72.

125.Gur RC, Richard J, Hughett P, Calkins ME, Macy L, Bilker WB, et al. A cognitive neuroscience-based computerized battery for efficient measurement of individual differences: Standardization and initial construct validation. J Neurosci Methods. 2010;187(2).

126.Calkins ME, Gur RE, Gur RC, Richard J, Chiavacci RM, Hansen JA, et al. Age group and sex differences in performance on a computerized neurocognitive battery in children age 8−21. Neuropsychology. 2012;26(2).

127.Di Sandro A, Moore TM, Zoupou E, Kennedy KP, Lopez KC, Ruparel K, et al. Validation of the cognitive section of the Penn computerized adaptive test for neurocognitive and clinical psychopathology assessment (CAT-CCNB). Brain Cogn. 2024 Feb;174:106117.

128.Izgi B, Moore TM, Yalcinay-Inan M, Port AM, Kuscu K, Gur RC, et al. Test–retest reliability of the Turkish translation of the Penn Computerized Neurocognitive Battery. Appl Neuropsychol Adult. 2022 Sep 3;29(5):1258–67.

129.Gur RC, Richard J, Hughett P, Calkins ME, Macy L, Bilker WB, et al. A cognitive neuroscience-based computerized battery for efficient measurement of individual differences: standardization and initial construct validation. J Neurosci Methods. 2010 Mar 30;187(2):254–62.

130.Gur RC, Ragland JD, Mozley LH, Mozley PD, Smith R, Alavi A, et al. Lateralized changes in regional cerebral blood flow during performance of verbal and facial recognition tasks: correlations with performance and "effort." Brain Cogn. 1997 Apr;33(3):388–414.

131.Kurtz MM, Ragland JD, Bilker W, Gur RC, Gur RE. Comparison of the continuous performance test with and without working memory demands in healthy controls and patients with schizophrenia. Schizophr Res. 2001 Mar 30;48(2–3):307–16.

132.Kurtz MM, Ragland JD, Moberg PJ, Gur RC. The Penn Conditional Exclusion Test: a new measure of executive-function with alternate forms of repeat administration. Arch Clin Neuropsychol Off J Natl Acad Neuropsychol. 2004 Mar;19(2):191–201.

133.Glahn DC, Gur RC, Ragland JD, Censits DM, Gur RE. Reliability, performance characteristics, construct validity, and an initial clinical application of a visual object learning test (VOLT). Neuropsychology. 1997 Oct;11(4):602–12.

134.Carter CS, Barch DM, Gur R, Gur R, Pinkham A, Ochsner K. CNTRICS Final Task Selection: Social Cognitive and Affective Neuroscience–Based Measures. Schizophr Bull. 2009 Jan;35(1):153–62.

135.Ragland JD, Turetsky BI, Gur RC, Gunning-Dixon F, Turner T, Schroeder L, et al. Working Memory for Complex Figures: An fMRI Comparison of Letter and Fractal n-Back Tasks. Neuropsychology. 2002 Jul;16(3):370–9.

136.IBM Corp. IBM SPSS Statistics for Windows [Computer software]. 2020.

137.Correll CU, Gallego JA. Antipsychotic Polypharmacy. Psychiatr Clin North Am. 2012 Sep;35(3):661–81.

138.Fisher MD, Reilly K, Isenberg K, Villa KF. Antipsychotic patterns of use in patients with schizophrenia: polypharmacy versus monotherapy. BMC Psychiatry. 2014 Nov 30;14:341.

139.Kreyenbuhl JA, Valenstein M, McCarthy JF, Ganoczy D, Blow FC. Long-Term Antipsychotic Polypharmacy in the VA Health System: Patient Characteristics and Treatment Patterns. Psychiatr Serv Wash DC. 2007 Apr;58(4):489–95.

140.Lähteenvuo M, Tiihonen J. Antipsychotic Polypharmacy for the Management of Schizophrenia: Evidence and Recommendations. Drugs. 2021;81(11):1273–84.

141.Binbay T, Alptekin K, Elbi H, Zağlı N, Drukker M, Aksu Tanık F, et al. [Lifetime prevalence and correlates of schizophrenia and disorders with psychotic symptoms in the general population of Izmir, Turkey]. Turk Psikiyatri Derg Turk J Psychiatry. 2012;23(3):149–60.

142.Aydın M, Altınbaş K, Nal Ş, Ercan S, Ayhan M, Usta A, et al. The comparison of patients with schizophrenia in community mental health centers according to living conditions in nursing home or home. Anatol J Psychiatry. 2019;20(0):1.

143.Üstün G. Identifying the Schizophrenia Patients Attending the Rehabilitation Programmes Conducted in Community Mental Health Center In Terms of some Demographic Variables, Characteristics related to the Ailment, Adaptation to the Treatment and Self-Efficacies. J Psychiatr Nurs. 2018;

144.Çoker F. The effect of community mental health center services on the frequency of hospital admission, severity of disease symptoms, functional recovery, and insight in patients with schizophrenia. J Psychiatr Nurs. 2021;

145.Hori H, Noguchi H, Hashimoto R, Nakabayashi T, Omori M, Takahashi S, et al. Antipsychotic medication and cognitive function in schizophrenia. Schizophr Res. 2006 Sep;86(1–3):138–46.

146.Biancosino B, Barbui C, Marmai L, Don?? S, Grassi L. Determinants of antipsychotic polypharmacy in psychiatric inpatients: a prospective study: Int Clin Psychopharmacol. 2005 Nov;20(6):305–9.

147.Üçok A, Gorwood P, Karadayı G, EGOFORS. Employment and its relationship with functionality and quality of life in patients with schizophrenia: EGOFORS Study. Eur Psychiatry J Assoc Eur Psychiatr. 2012 Aug;27(6):422–5.

148.Sim K, Su A, Fujii S, Yang SY, Chong MY, Ungvari GS, et al. Antipsychotic polypharmacy in patients with schizophrenia: a multicentre comparative study in East Asia. Br J Clin Pharmacol. 2004 Aug;58(2):178–83.

149.Hanssens L, De Hert M, Wampers M, Reginster JY, Peuskens J. Pharmacological treatment of ambulatory schizophrenic patients in Belgium. Clin Pract Epidemiol Ment Health CP EMH. 2006 May 30;2:11.

150.Højlund M, Köhler-Forsberg O, Gregersen AT, Rohde C, Mellentin AI, Anhøj SJ, et al. Prevalence, correlates, tolerability-related outcomes, and efficacy-related outcomes of antipsychotic polypharmacy: a systematic review and meta-analysis. Lancet Psychiatry. 2024 Dec;11(12):975–89.

151.Yazici E, S. Cilli A, Yazici AB, Baysan H, Ince M, Bosgelmez S, et al. Antipsychotic Use Pattern in Schizophrenia Outpatients: Correlates of Polypharmacy. Clin Pract Epidemiol Ment Health CP EMH. 2017 Aug 11;13:92–103.

152.Gardner DM, Murphy AL, O'Donnell H, Centorrino F, Baldessarini RJ. International consensus study of antipsychotic dosing. Am J Psychiatry. 2010 Jun;167(6):686–93.

153.Leucht S, Samara M, Heres S, Patel MX, Woods SW, Davis JM. Dose equivalents for second-generation antipsychotics: the minimum effective dose method. Schizophr Bull. 2014 Mar;40(2):314–26.

154.Leucht S, Samara M, Heres S, Davis JM. Dose Equivalents for Antipsychotic Drugs: The DDD Method. Schizophr Bull. 2016 Jul;42 Suppl 1(Suppl 1):S90-94.

155.Leucht S, Crippa A, Siafis S, Patel MX, Orsini N, Davis JM. Dose-Response Meta-Analysis of Antipsychotic Drugs for Acute Schizophrenia. Am J Psychiatry. 2020 Apr 1;177(4):342–53.

156.Correll CU, Rummel-Kluge C, Corves C, Kane JM, Leucht S. Antipsychotic Combinations vs Monotherapy in Schizophrenia: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. Schizophr Bull. 2009 Mar;35(2):443–57.

157.Hori H, Yoshimura R, Katsuki A, Hayashi K, Ikenouchi-Sugita A, Umene-Nakano W, et al. Several prescription patterns of antipsychotic drugs influence cognitive functions in Japanese chronic schizophrenia patients. Int J Psychiatry Clin Pract. 2012 Jun;16(2):138–42.

158.Kadra G, Stewart R, Shetty H, MacCabe JH, Chang CK, Kesserwani J, et al. Antipsychotic polypharmacy prescribing and risk of hospital readmission. Psychopharmacology (Berl). 2018;235(1):281–9.

159.Tiihonen J, Taipale H, Mehtälä J, Vattulainen P, Correll CU, Tanskanen A. Association of Antipsychotic Polypharmacy vs Monotherapy With Psychiatric Rehospitalization Among Adults With Schizophrenia. JAMA Psychiatry. 2019 May 1;76(5):499–507.

160.Davis JM, Chen N. Dose Response and Dose Equivalence of Antipsychotics. J Clin Psychopharmacol. 2004 Apr;24(2):192–208.

161.Knowles EEM, David AS, Reichenberg A. Processing speed deficits in schizophrenia: reexamining the evidence. Am J Psychiatry. 2010 Jul;167(7):828–35.

162.Kawai N, Yamakawa Y, Baba A, Nemoto K, Tachikawa H, Hori T, et al. High-dose of multiple antipsychotics and cognitive function in schizophrenia: The effect of dose-reduction. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2006 Aug;30(6):1009–14.

163.Hulkko AP, Murray GK, Moilanen J, Haapea M, Rannikko I, Jones PB, et al. Lifetime use of psychiatric medications and cognition at 43years of age in schizophrenia in the Northern Finland Birth Cohort 1966. Eur Psychiatry J Assoc Eur Psychiatr. 2017 Sep;45:50–8.

164.Haddad C, Salameh P, Sacre H, Clément JP, Calvet B. Effects of antipsychotic and anticholinergic medications on cognition in chronic patients with schizophrenia. BMC Psychiatry. 2023 Jan 24;23(1):61.

165.Takeuchi H, Suzuki T, Remington G, Bies RR, Abe T, Graff-Guerrero A, et al. Effects of Risperidone and Olanzapine Dose Reduction on Cognitive Function in Stable Patients With Schizophrenia: An Open-Label, Randomized, Controlled, Pilot Study. Schizophr Bull. 2013 Sep 1;39(5):993–8.

166.Guo JY, Ragland JD, Carter CS. Memory and cognition in schizophrenia. Mol Psychiatry. 2019 May;24(5):633–42.

167.Uchida H, Rajji TK, Mulsant BH, Kapur S, Pollock BG, Graff-Guerrero A, et al. D2 Receptor Blockade by Risperidone Correlates With Attention Deficits in Late-Life Schizophrenia. J Clin Psychopharmacol. 2009 Dec;29(6):571.

168.Green MF, Horan WP, Lee J. Social cognition in schizophrenia. Nat Rev Neurosci. 2015 Oct;16(10):620–31.

169.Kohler CG, Walker JB, Martin EA, Healey KM, Moberg PJ. Facial emotion perception in schizophrenia: a meta-analytic review. Schizophr Bull. 2010 Sep;36(5):1009–19.

170.Ruocco AC, Reilly JL, Rubin LH, Daros AR, Gershon ES, Tamminga CA, et al. Emotion recognition deficits in schizophrenia-spectrum disorders and psychotic bipolar disorder: Findings from the Bipolar-Schizophrenia Network on Intermediate Phenotypes (B-SNIP) study. Schizophr Res. 2014 Sep;158(1–3):105–12.

171.Romero-Ferreiro MV, Aguado L, Rodriguez-Torresano J, Palomo T, Rodriguez-Jimenez R, Pedreira-Massa JL. Facial affect recognition in early and late-stage schizophrenia patients. Schizophr Res. 2016 Apr;172(1–3):177–83.

172.Aizenstein HJ, Clark KA, Butters MA, Cochran J, Stenger VA, Meltzer CC, et al. The BOLD Hemodynamic Response in Healthy Aging. J Cogn Neurosci. 2004 Jun 1;16(5):786–93.

173.Docx L, Sabbe B, Provinciael P, Merckx N, Morrens M. Quantitative psychomotor dysfunction in schizophrenia: a loss of drive, impaired movement execution or both? Neuropsychobiology. 2013;68(4):221–7.

174.Ganesan S, Taylor R, Rabheru K, Forbes I, Dumontet J, Procyshyn RM. Antipsychotic polypharmacy does not increase the risk for side effects. Schizophr Res. 2008 Jan;98(1–3):323–4.

175.Graff-Guerrero A, Rajji TK, Mulsant BH, Nakajima S, Caravaggio F, Suzuki T, et al. Evaluation of Antipsychotic Dose Reduction in Late-Life Schizophrenia: A Prospective Dopamine D2/3 Receptor Occupancy Study. JAMA Psychiatry. 2015 Sep 1;72(9):927–34.

176.Iversen TSJ, Steen NE, Dieset I, Hope S, Mørch R, Gardsjord ES, et al. Side effect burden of antipsychotic drugs in real life – Impact of gender and polypharmacy. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2018 Mar;82:263–71.

177.Martínez-Giner G, Giménez-De Llano E, Romero-Rubio D, Abad-Pérez MJ, Sánchez-Martínez V. Sexual dysfunction in people treated with long-acting injectable antipsychotics in monotherapy or polypharmacy: a naturalistic study. Int J Ment Health Nurs. 2022 Jun;31(3):576–90.

178.Moilanen JM, Haapea M, Jääskeläinen E, Veijola JM, Isohanni MK, Koponen HJ, et al. Long-term antipsychotic use and its association with outcomes in schizophrenia - the Northern Finland Birth Cohort 1966. Eur Psychiatry J Assoc Eur Psychiatr. 2016 Aug;36:7–14.

179.Martínez-Cao C, García-Fernández A, González-Blanco L, Zurrón-Madera P, Sáiz PA, García-Portilla MP, et al. What factors should we modify to promote high functioning and prevent functional decline in people with schizophrenia? Front Psychiatry. 2023;14:1181758.

180.Ceylan D, Yesilyurt S, Akdede B, Sayin Z, Alptekin K. The associations of the antipsychotic polypharmacy in schizophrenia treatment with the symptoms, side effects and the quality of life. Anatol J Psychiatry. 2016;17(6):433.

181.Essock SM, Schooler NR, Stroup TS, McEvoy JP, Rojas I, Jackson C, et al. Effectiveness of Switching From Antipsychotic Polypharmacy to Monotherapy. Am J Psychiatry. 2011 Jul;168(7):702–8.

182.Bowie CR, Reichenberg A, Patterson TL, Heaton RK, Harvey PD. Determinants of real-world functional performance in schizophrenia subjects: correlations with cognition, functional capacity, and symptoms. Am J Psychiatry. 2006 Mar;163(3):418–25.

183.Ventura J, Hellemann GS, Thames AD, Koellner V, Nuechterlein KH. Symptoms as mediators of the relationship between neurocognition and functional outcome in schizophrenia: a meta-analysis. Schizophr Res. 2009 Sep;113(2–3):189–99.

184.Lindgren M, Therman S, Avellan A, From T, Hietala J, Holm M, et al. Extrapyramidal symptoms predict cognitive performance after first-episode psychosis. Schizophr Heidelb Ger. 2022 Aug 4;8(1):64.

185.Hwang SS, Lee JY, Cho SJ, Lee DW, Kim YS, Jung HY. The model of the relationships among the predictors of quality of life in chronic stage of schizophrenia. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2009 Oct 1;33(7):1113–8.

186.Hwang SSH, Kim Y, Yun DY, Kim YS, Jung HY. Exploration of the associations between neurocognitive function and neuroleptics side effects. J Psychiatr Res. 2012 Jul;46(7):913–9.

187.Tanaka T, Tomotake M, Ueoka Y, Kaneda Y, Taniguchi K, Nakataki M, et al. Clinical correlates associated with cognitive dysfunction in people with schizophrenia. Psychiatry Clin Neurosci. 2012 Oct;66(6):491–8.

188.Moura BM, Madeira L, Bakker PR, van Harten P, Marcelis M. The association between alterations in motor and cognitive dimensions of schizophrenia-spectrum disorders: A systematic review. Schizophr Res. 2024 May 1;267:398–414.

189.Silver H, Shlomo N. Perception of facial emotions in chronic schizophrenia does not correlate with negative symptoms but correlates with cognitive and motor dysfunction. Schizophr Res. 2001 Dec 1;52(3):265–73.

190.Monteleone P, Cascino G, Monteleone AM, Rocca P, Rossi A, Bertolino A, et al. Prevalence of antipsychotic-induced extrapyramidal symptoms and their association with neurocognition and social cognition in outpatients with schizophrenia in the “real-life.” Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2021 Jul 13;109:110250.

191Pan YJ, Chen SH, Chen WJ, Liu SK. Affect recognition as an independent social function determinant in schizophrenia. Compr Psychiatry. 2009;50(5):443–52.

192.Fett AKJ, Viechtbauer W, Dominguez M de G, Penn DL, van Os J, Krabbendam L. The relationship between neurocognition and social cognition with functional outcomes in schizophrenia: a meta-analysis. Neurosci Biobehav Rev. 2011 Jan;35(3):573–88.

193.Harvey PD, Strassnig M. Predicting the severity of everyday functional disability in people with schizophrenia: cognitive deficits, functional capacity, symptoms, and health status. World Psychiatry. 2012 Jun;11(2):73–9.

194.Galderisi S, Rossi A, Rocca P, Bertolino A, Mucci A, Bucci P, et al. The influence of illness-related variables, personal resources and context-related factors on real-life functioning of people with schizophrenia. World Psychiatry Off J World Psychiatr Assoc WPA. 2014 Oct;13(3):275–87.

195.Galderisi S, Rucci P, Kirkpatrick B, Mucci A, Gibertoni D, Rocca P, et al. Interplay Among Psychopathologic Variables, Personal Resources, Context-Related Factors, and Real-life Functioning in Individuals With Schizophrenia. JAMA Psychiatry. 2018 Apr;75(4):396–404.

196.Halverson TF, Orleans-Pobee M, Merritt C, Sheeran P, Fett AK, Penn DL. Pathways to functional outcomes in schizophrenia spectrum disorders: Meta-analysis of social cognitive and neurocognitive predictors. Neurosci Biobehav Rev. 2019 Oct;105:212–9.

197.García-Portilla MP, García-Álvarez L, González-Blanco L, Dal Santo F, Bobes-Bascarán T, Martínez-Cao C, et al. Real-World Functioning in Patients With Schizophrenia: Beyond Negative and Cognitive Symptoms. Front Psychiatry. 2021 Aug 9;12:700747.

198.Hajdúk M, Penn DL, Harvey PD, Pinkham AE. Social cognition, neurocognition, symptomatology, functional competences and outcomes in people with schizophrenia – A network analysis perspective. J Psychiatr Res. 2021 Dec;144:8–13.

199.Addington J, Addington D, Maticka-Tyndale E. Cognitive functioning and positive and negative symptoms in schizophrenia. Schizophr Res. 1991 Sep;5(2):123–34.

200.Frascarelli M, Tognin S, Mirigliani A, Parente F, Buzzanca A, Torti MC, et al. Medial frontal gyrus alterations in schizophrenia: relationship with duration of illness and executive dysfunction. Psychiatry Res. 2015 Feb 28;231(2):103–10.

201.Banno M, Koide T, Aleksic B, Okada T, Kikuchi T, Kohmura K, et al. Wisconsin Card Sorting Test scores and clinical and sociodemographic correlates in Schizophrenia: multiple logistic regression analysis. BMJ Open. 2012 Nov 6;2(6):e001340.

202.Kalisova L, Michalec J, Dechterenko F, Silhan P, Hyza M, Chlebovcova M, et al. Impact of cognitive performance and negative symptoms on psychosocial functioning in Czech schizophrenia patients. Schizophrenia. 2023 Jul 17;9(1):43.

203.McCutcheon RA, Keefe RSE, McGuire PK. Cognitive impairment in schizophrenia: aetiology, pathophysiology, and treatment. Mol Psychiatry. 2023;28(5):1902–18.

204.Fett AKJ, Maat A, GROUP Investigators. Social Cognitive Impairments and Psychotic Symptoms: What Is the Nature of Their Association? Schizophr Bull. 2013 Jan 1;39(1):77–85.

205.Charernboon T, Patumanond J. Social Cognition in Schizophrenia. Ment Illn. 2017 Mar 22;9(1):7054.

206.Walther S, Stegmayer K, Horn H, Razavi N, Müller TJ, Strik W. Physical Activity in Schizophrenia is Higher in the First Episode than in Subsequent Ones. Front Psychiatry. 2015 Jan 5;5:191.

207.Keefe RSE. Neurocognitive Effects of Antipsychotic Medications in Patients With Chronic Schizophrenia in the CATIE Trial. Arch Gen Psychiatry. 2007 Jun 1;64(6):633.

9.EKLER

EK-1: DSM-5 TANI KRİTERLERİ

A.Aşağıdaki belirtilerden ikisinden (ya da daha çoğundan) her biri, bir aylık (ya da başarıyla tedavi edilmişse daha kısa) bir sürenin önemli bir kesiminde bulunur. Bunlardan en az birinin (1), (2) ya da (3) olması gerekir.

1.Sanrılar.
2.Varsanılar.
3.Darmadağın Konuşma (örn. Sık sık konudna sapma gösterme ya da anlaşılmaz konuşma)
4.İleri derecede dağınık davranış ya da katatoni davranışı.
5.Silik (negatif) belirtiler (duygusal katılımda azalma ya da kalkışamama)

B.Bu bozukluğun başlangıcından beri geçen zamanın önemli bir kesiminde, iş, kişilerarası ilişkiler ya da kendine bakım gibi, bir ya da birden çok ana alanda işlevsellik düzeyi, bu bozukluğundan başlangıcından önce erişilen düzeyin belirgin olarak altındadır (ya da çocukluk ya da ergenlikte başlayamışsa, kişilerarası, okulda ya da işle ilgili işlevsellik, erişilmesi beklenen düzeye erişemez.)

C.Bu bozukluğun süregiden bulguları en az altı ay sürer. Bu altı aylık evde, A tanı ölçütünü karşılayan, en az bir aylık (ya da başarıyla tedavi edilmişse daha kısa süreli) belirtileri (açık evre belirtilerini) kapsamalıdır ve ön (prodromal) ve artakalan (reziduel) belirti evrelerini kapsayabilir. Bu Bozukluk ön ya da artakalan evreleri sırasında, yalnızca silik (negatif) belirtilerle ya da bu hastalığın A tanı ölçütünde sıralanan iki ya da daha çok belirtinin eşik altı biçimleriyle (örn. Yadırganacak denli olağana aykırı inançlar, olağandışı algısal yaşantılar) kendini gösterebilir.

D.Şizoduygulanımsal (şizoaffektif) bozukluk ya da psikoz özellikleri gösteren depresyon bozukluğu ya da ikiuçlu (bipolar) bozukluk dışlanır, çünkü ya 1)açık evre belirtileriyle eşzamanlı olarak yeğin (majör) depresyon ya da mani dönemleri ortaya çıkmamıştır ya da 2)Açık evre belirtilerinin olduğu sırada duygudurum dönemleri ortaya çıkmışsa bile, bunlar hastalığın açık ve artakalan dönemlerinin toplam süresinin az bir kesiminde bulunmuştur.

E. Bu bozukluk, bir maddenin (örn. Kötüye kullanılabilen bir madde, bir ilaç) ya da başka bir sağlık durumunun fizyolojiyle ilgili etkilerine bağlanamaz.

F. Otizm açılımı kapsamında bir bozukluk ya da çocuklukta başlayan bir iletişim bozukluğu öyküsü varsa, şizofreni tanısı konabilmesi için gerekli diğer belirtilerin yanı sıra belirgin sanrılar ya da varsanılar da en az bir aylık (başarıyla tedavi edilişse daha kısa) bir süreyle varsa, ayrıca şizofreni tanısı da konur.

Varsa belirtiniz:

Aşağıdaki gidiş belirleyicileri, bu bozukluk ancak bir yıl sürdükten sonra ve tanısal gidiş ölçütüyle çelişmemeleri durumunda kullanılmak üzere tasarlanmıştır.

İlk dönem, o sırada akut dönemde: BU bozukluğun tanımlayıcı tanısal belirti ve zaman ölçütünü karışlayan ilk ortaya çıkışıdır. Akut dönem, belirti tanı ölçütlerinin tam olarak karşılandığı zaman dilimidir.

İlk dönem, o sırada tam olmayan bir yatışma gösteren: tam olmayan bir yatışma, önceki dönemden sonra görülen iyileşmenin sürdürüldüğü ve bu bozukluğun tanı ölçütlerinin yalnızca bir bölümünün tanı olarak karşılandığı zaman dilimidir.

İlk dönem, o sırada tam bir yatışma gösteren: Tam bir yatışma, önceki dönemden sonra, bu bozukluğa özgü hiçbir belirtinin kalmadığı zaman dilimidir.

Çoğul dönemler, o sırada akut dönemde: En az iki dönem olmasından sonra çoğul dönemlerden söz edilebilir (İlk dönemden sonra bir yatışma ve en az bir kez depreşme)

Çoğul dönemler, o sırada tam olmayan bir yatışma gösteren

Çoğul dönemler, o sırada tam bir yatışma gösteren.

Sürekli: Bu bozukluğun tanı koydurucu belirti ölçütlerini tam olarak karşılayan belirtiler, hastalık sürecinin büyük bir kesiminde bulunur ve bu süreçte eşik altı belirti evrelerinin süresi, genel hastalık sürecine göre çok kısadır.

Belirlenmemiş

Varsa belirtiniz :

Katatoni ile giden : (başka bir ruhsal bozukluğa eşlik eden katatoni için tanı ölçütlerine başvurun)

Kodlama notu: Katatoni eş tanısının varlığını belirtmek için 293.89 (F06.1) şizofreniye eşlik eden katatoni ek kodunu kullanın.

O sırada ağırlığını belirtiniz :

Bu bozukluğun ağırlığı, sanrılar, varsanılar, darmadağın konuşma, olağandışı psikodevinsel davranışalr ve silik (negatif) belirtileri kapsayan birincil psikoz belirtilerinin nicel değerlendirilmesi ile ölçülür. Bu belirtilerden her biri, o sıradaki ağırlığına göre (son yedi gün içinde en ağır olmak üzere), 0'dan (belirti yok), 4'e (belirti var ve ağır) dek değişen, 5 değerli bir ölçek üzerinden ölçülebilir.

NOT: Şizofreni tanısı ağırlık belirleyicisi olmadan da kullanılabilir

EK-3: ARAŞTIRMAYA KATILACAK HASTALAR İÇİN AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU

Ayakta tedavi görmekte olduğunuz Erenköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadıköy Toplum Ruh Sağlığı Merkezinde tarafımca yapılacak "Şizofreni hastalarında bilişsel işlevlerin etkinlik ve tolerabiliteye etkisi: Monoterapi versus Politerapi " adlı araştırmaya davet edilmektesiniz.

Şizofreni, dünya üzerinde yetiyitimine neden olan önemli bir halk sağlığı sorunudur. Mevcut tedaviler ile hastalığın belli semptomlarında kısmen iyileşmesi sağlanabiliyor olsa da, sosyal ve bilişsel yetilerde belli bozulmalar görülmektedir. Bu çalışmada, tek antipisikotik tedavisi kullanan hastalar ile birden fazla antipsikotik tedavi kullanan hastalar arasında bilişsel ve sosyal işlevsellik açısından farklılık olup olmadığına bakılacaktır. Bunun için bilgisayar destekli, farklı bilişsel alanları değerlendirecek bir batarya (PennCnb), ve araştırmacı tarafından uygulanacak ölçekler kullanılacaktır. Bu çalışmaya Erenköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi Kadıköy Toplum Ruh Sağlığı Merkezi'nden "Şizofreni" tanısı ile takipli ve tedavi görmekte olan 78 kişilik hasta grubu dahil edilecektir.

Araştırma, Erenköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde yapılacaktır. Araştırmada, bilişsel batarya ve ölçekler tarafımca uygulanacaktır. Size uygulanacak bu bilişsel batarya ve ölçeklerde sorulan soruların doğru ya da yanlış cevapları yoktur. Sizden sadece bu uygulamaları tamamlamanız beklenmektedir. Yapılan görüşmeler, uygulanan testler ve çalışmalar ile ilgili olarak tarafınızdan herhangi bir ücret talep edilmeyecek, araştırma ile ilgili tarafınıza herhangi bir ödeme yapılmayacaktır.

Bu araştırmaya gönüllü olarak katılıyorsunuz. Katılmayı tercih ederseniz, fikrinizi değiştirdiğinizde araştırmadan ayrılabilirsiniz. Bu durumda hastalığınızın gerektirdiği tıbbi bakım size hiçbir aksama olmadan verilecektir. Bu araştırmada kimliğiniz gizli tutulacaktır. Araştırma bulguları yayınlansa da kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır. Ancak yasal gereklerin yerine getirilebilmesi için, kimliğinizi içeren kayıtlara etik kurul üyeleri tarafından bakılabilir. Bu belgeyi imzalayarak buna izin vermektesiniz.

1. Yukarıdaki araştırma ile ilgili olarak, bilgilendirme formunu okudum ve aklıma takılan soruları sorabildim.

2. Bu araştırmaya katılmanın gönüllülük esasına göre olduğunu anladım. İstediğim takdirde, herhangi bir neden göstermeksizin ve sonraki tıbbi bakımımın aksamayacağını bilerek bu çalışmadan çekilme kararı verebilirim.

3. Bana ait kayıtların sağlık otoritelerince incelenebileceğini anladım ve bu kişilere izin veriyorum.

4. Yukarda belirtilen klinik araştırmaya kendi isteğimle, hiç bir baskı ve zorlama olmaksızın, gönüllülük içerisinde katılmayı kabul ediyorum.

Tarih:

Araştırmaya katılan gönüllü hastanın;

Adı soyadı :
İmzası :

Araştırmayı yürüten Dr.:
İzgi Ayçıl Gencan

İmzası:

EK-4: SOSYODEMOGRAFİK VE KLİNİK VERİ FORMU

Tarih:..../...../ 20.. **Dosya no:** .....
Adı- soyadı/ T.C kimlik no: ……..

Yaşadığı Bölge: Şehir:…… İlçe:……. Kasaba:……. Köy:……..

Cinsiyeti: 1. Kadın ( ) 2. Erkek ( )

Doğum tarihi: …… **Yaşı:** .....

El dominansı: 1. Sağ ( ) 2. Sol ( ) 3. Mikst ( )

Telefon: Ev/İş ..... Cep …….

Meslek:……
Çalışma durumu: 1. Aktif çalışıyor ( ) 2. Emekli ( ) 3. Malulen emekli ( ) 4. Çalışmıyor ( )
Çalışmıyor ise en son ne zaman çalıştı:…….
Aylık geliriniz:

Öğrenim Durumu : 1. Okur- yazar değil ( ) 2. Okur-yazar ( ) 3. İlkokul ( ) 4. Ortaokul ( ) 5. Lise ( ) 6. Üniversite ve üstü ( )
Toplam Eğitim Yılı: …… yıl

Medeni durum: 1.Evli( ) 2. Bekar ( ) 3. Boşanmış ( ) 4. Dul ( ) **Çocuk sayısı:**.....

Kimlerle yaşıyor:
1. Sabit konaklama yok ( )
2. Tek başına yaşıyor ( )
3. Anne ve Baba ile yaşıyor ( )
4. Eşi ve çocukları ile yaşıyor ( )
5. Eşiyle yaşıyor ( )
6. Çocukları ile yaşıyor ( )
7. Diğer:……..

Boy/Kilo:

Komorbid tıbbi hastalık:.....(DM, HT, SVO, KAH, KKY, Tiroid patolojisi, ...)

Hastalık başlangıç yaşı ve tarihi:…….
Tedaviye başlamak için geçen süre:……..
Hastalık süresi:……
Psikiyatri servis yatışı: Var ( ) Yok ( ). Psikiyatri servis yatışı var ise yatış sayısı:…..

Yatış tarihleri/ tedavi yanıtı:
1. _____
2. _____
3. _____
4. _____

Şimdiki tedavi: Kullanmakta olduğu ilaç isimleri ve dozları :
1) ……. …….mg/g almakta olduğu süre:……. /hafta-ay-yıl
2) …… ……..mg/g almakta olduğu süre:……./hafta-ay-yıl
3) …… ……..mg/g almakta olduğu süre:……./hafta-ay-yıl
4) …… ……..mg/g almakta olduğu süre:……./hafta-ay-yıl
5) …… ……..mg/g almakta olduğu süre:……/hafta-ay-yıl
6) …… ……..mg/g almakta olduğu süre:……/hafta-ay-yıl

Ekleme ve güçlendirme tedavisi: Var ( ) Yok ( )
Antidepresan _____
Antipsikotik _____
Antidepresan + antipsikotik _____
Diğer kombinasyonlar _____

Özkıyım girişimi: Var Yok Özkıyım girişimi sayısı/tipi :

Aile öyküsü:

Annenin eğitim durumu: 1. Okur- yazar değil ( ) 2. Okur-yazar ( ) 3. İlkokul ( ) 4. Ortaokul ( ) 5. Lise ( ) 6. Üniversite ve üstü

Babanın eğitim durumu: 1. Okur- yazar değil ( ) 2. Okur-yazar ( ) 3. İlkokul ( ) 4. Ortaokul ( ) 5. Lise ( ) 6. Üniversite ve üstü

Alışkanlıklar : Sigara:.....paket / gün / yıl
Alkol: 1. Kötüye kullanım ( ) 2. bağımlılık ( ) 3. yok ( )
Esrar: 1.Var ( ) 2.Yok ( )
Diğer:
Adli öykü: 1.var ( ) 2.yok: ( )

EK-5: POZİTİF VE NEGATİF SENDROM ÖLÇEĞİ

1= Yok 2= Çok 3= Hafif 4= Orta 5= Orta/Ağır 6= Ağır 7=Çok ağır

POZİTİF BELİRTİLER ÖLÇEĞİ							
P1. Sanrılar	1	2	3	4	5	6	7
P2. Düşünce dağınıklığı	1	2	3	4	5	6	7
P3. Varsanılar	1	2	3	4	5	6	7
P4. Taşkınlık	1	2	3	4	5	6	7
P5. Büyüklük duyguları	1	2	3	4	5	6	7
P6. Şüphecilik/kötülük görme	1	2	3	4	5	6	7
P7. Düşmanca tutum	1	2	3	4	5	6	7

NEGATİF BELİRTİLER ÖLÇEĞİ							
N1. Duygulanımda küntleşme	1	2	3	4	5	6	7
N2. Duygusal iççekilme	1	2	3	4	5	6	7
N3. İlişki kurmada güçlük	1	2	3	4	5	6	7
N4. Pasif/kayıtsız biçimde kendini toplumdan çekme	1	2	3	4	5	6	7
N5. Soyut düşünme güçlüğü	1	2	3	4	5	6	7
N6. Konuşmanın kendiliğinden ve akıcı olmasının kaybı	1	2	3	4	5	6	7
N7. Sterotipik düşünme	1	2	3	4	5	6	7

GENEL PSİKOPATOLOJİ ÖLÇEĞİ							
G1. Bedensel kaygı	1	2	3	4	5	6	7
G2: Anksiyete	1	2	3	4	5	6	7
G3. Suçluluk duyguları	1	2	3	4	5	6	7
G4. Gerginlik	1	2	3	4	5	6	7
G5. Manyerizm ve vücut durumu	1	2	3	4	5	6	7
G6. Depresyon	1	2	3	4	5	6	7
G7. Motor yavaşlama	1	2	3	4	5	6	7
G8. İşbirliği kuramama	1	2	3	4	5	6	7
G9. Olağan dışı düşünce içeriği	1	2	3	4	5	6	7
G10. Yönelim bozukluğu	1	2	3	4	5	6	7
G11. Dikkat azalması	1	2	3	4	5	6	7
G12. Yargılama ve içgörü eksikliği	1	2	3	4	5	6	7
G13. İdare bozukluğu	1	2	3	4	5	6	7
G14. Dürtü kontrolsüzlüğü	1	2	3	4	5	6	7
G15. Zihinsel aşırı uğraşı	1	2	3	4	5	6	7
G16. Aktif biçimde sosyal kaçınma	1	2	3	4	5	6	7

PUANLAMA: Pozitif belirtiler: **Negatif belirtiler:** **Genel psikopatoloji:** **Toplam:**

EK-6: BİREYSEL VE SOSYAL PERFORMANS ÖLÇEĞİ (PSP)

Kişisel ve Sosyal Performans Ölçeği (PSP)

Lütfen kişiyi geçen ay boyunca gösterdiği fonksiyon düzeyine göre değerlendiriniz. Bu ölçekte ele alınan dört ana fonksiyon alanı bulunmaktadır:

	Yok	Hafif	Görünür düzeyde	Belirgin	Şiddetli	Çok şiddetli
sosyal açıdan yararlı aktiviteler; çalışma ve öğrenim görmek dahil						
kişisel ve sosyal ilişkiler						
öz-bakım						
rahatsız edici ve agresif davranışlar						

Zorlukların derecesine karar vermek için iki farklı operasyonel ölçüt seti bulunmaktadır: bir tanesi a-c alanları için ve bir tanesi de d alanına özgüdür.

a-c alanlarının şiddet derecesi

(I) yok

(II) hafif, yalnız kişiye çok yakın biri tarafından bilinen

(III) görünür düzeyde, herkes tarafından açıkça fark edilebilen ancak kişinin sosyo-kültürel koşulları, yaşı, cinsiyeti ve eğitim düzeyi tarafından belirlenen bu alandaki rolünü gerçekleştirmesini belirgin bir şekilde etkilemeyen güçlükler

(IV) belirgin, bu alandaki rol gerçekleştirmelerini ciddi bir şekilde etkileyen güçlükler; ancak kişi, her ne kadar yetersiz ve/veya nadiren de olsa, profesyonel veya sosyal yardım almadan hala bazı şeyleri yapabilme kapasitesine sahip; eğer biri tarafından yardım edilirse daha önceki işlevsellik düzeyine ulaşabilir

(V) şiddetli, eğer profesyonel olarak yardım edilmezse kişiyi bu alanda bir rol gerçekleştiremez hale getiren veya kişiyi yıkıcı bir role doğru yönelten zorluklar, ancak yaşamsal riskler yoktur

(VI) çok şiddetli: kişinin yaşamını tehlikeye düşürecek kadar yoğun bozukluklar ve güçlükler

d alanında şiddetin derecesi

(I) yok

(II) hafif, hafif kabalık, asosyallik veya sürekli yakınmaya karşılık geliyor

(III) görünür düzeyde, çok yüksek sesle konuşmak veya başkalarıyla çok samimi bir tarzda konuşmak veya sosyal açıdan kabul edilemeyecek bir tarzda yemek yemek gibi

(IV)belirgin, toplum içerisinde başkalarına hakaret etmek, eşyaları kırmak ya da tahrip etmek, sıklıkla sosyal açıdan uygunsuz ancak tehlikeli olmayan bir tarzda hareket etmek (örneğin, toplum içerisinde soyunmak veya idrarını yapmak)

(V) şiddetli, sık olarak sözel tehditler savurmak veya sık olarak ağır yaralama niyeti ya da olasılığının bulunmadığı fiziksel saldırılarda bulunmak

(VI) çok şiddetli, sık agresif davranışlar olarak tanımlanan, ciddi yaralanmalara neden olması amaçlanmış veya neden olma olasılığı bulunan

EK-7: THE UDVALG FOR KLİNİSKE UNDERSØGELSER (UKU) YAN ETKİ ÖLÇEĞİ

1. RUHSAL YAN ETKİLER	0	1	2	3	9	Nedensel ilişki* 1	2	3
1.1. Konsantrasyon sorunları	□	□	□	□	□	□	□	□
1.2. Kuvvetsizlik / Halsizlik / Kolay yorulma	□	□	□	□	□	□	□	□
1.3. Uyku hali / Sedasyon	□	□	□	□	□	□	□	□
1.4. Unutkanlık	□	□	□	□	□	□	□	□
1.5. Depresyon	□	□	□	□	□	□	□	□
1.6. Gerginlik / İç huzursuzluğu	□	□	□	□	□	□	□	□
1.7. Uyku Süresinde Uzama	□	□	□	□	□	□	□	□
1.8. Uyku Süresinde Azalma	□	□	□	□	□	□	□	□
1.9. Rüya Görmede Artma	□	□	□	□	□	□	□	□
1.10. Duygusal Kayıtsızlık	□	□	□	□	□	□	□	□
2. NÖROLOJİK YAN ETKİLER								
2.1. Distoni	□	□	□	□	□	□	□	□
2.2. Rijidite	□	□	□	□	□	□	□	□
2.3. Hipokinezi /Akinezi	□	□	□	□	□	□	□	□
2.4. Hiperkinezi	□	□	□	□	□	□	□	□
2.5. Tremor	□	□	□	□	□	□	□	□
2.6. Akatizi	□	□	□	□	□	□	□	□
2.7. Epileptik Nöbetler	□	□	□	□	□	□	□	□
2.8. Paresteziler	□	□	□	□	□	□	□	□
3. OTONOMİK YAN ETKİLER								
3.1. Akomodasyon Bozuklukları	□	□	□	□	□	□	□	□
3.2. Artmış Salivasyon	□	□	□	□	□	□	□	□
3.3. Azalmış Salivasyon (Ağızda Kuruluk)	□	□	□	□	□	□	□	□
3.4. Bulantı / Kusma	□	□	□	□	□	□	□	□
3.5. İshal	□	□	□	□	□	□	□	□
3.6. Kabızlık	□	□	□	□	□	□	□	□
3.7. İşeme Sorunları	□	□	□	□	□	□	□	□
3.8. Poliüri / Polidipsi	□	□	□	□	□	□	□	□
3.9. Ortostatik Baş Dönmesi	□	□	□	□	□	□	□	□
3.10. Çarpıntı / Taşikardi	□	□	□	□	□	□	□	□
3. 11. Terlemede Artış	□	□	□	□	□	□	□	□

** Nedensel İlişki 1- Muhtemel değil 2- Mümkün 3- Muhtemel*

4. DİĞER YAN ETKİLER	0	1	2	3	9	Nedensel İlişki* 1	2	3
4.1. Döküntü	□	□	□	□	□	□	□	□
a- Morbiliform □	□	□	□	□	□	□	□	□
b- Peteşi □	□	□	□	□	□	□	□	□
c- Ürtiker □	□	□	□	□	□	□	□	□
d- Psöriatik □	□	□	□	□	□	□	□	□
e- Sınıflandırılmayan □	□	□	□	□	□	□	□	□
4.2. Kaşıntı	□	□	□	□	□	□	□	□
4.3. Fotosensitivite	□	□	□	□	□	□	□	□
4.4. Pigmentasyonda Artış	□	□	□	□	□	□	□	□
4.5. Kilo Artışı	□	□	□	□	□	□	□	□
4.6. Kilo Kaybı	□	□	□	□	□	□	□	□
4.7. Menoraji	□	□	□	□	□	□	□	□
4.8. Amenore	□	□	□	□	□	□	□	□
4.9. Galaktöre	□	□	□	□	□	□	□	□
4.10. Jinekomasti	□	□	□	□	□	□	□	□
4.11. Cinsel İstekte Artma	□	□	□	□	□	□	□	□
4.12. Cinsel İstekte Azalma	□	□	□	□	□	□	□	□
4.13. Ereksiyon Bozukluğu	□	□	□	□	□	□	□	□
4.14. Ejekülasyon Bozukluğu	□	□	□	□	□	□	□	□
a- Prematür b- Geç	□	□	□	□	□	□	□	□
4. 15. Orgazm Sorunları	□	□	□	□	□	□	□	□
4.16. Vajende Kuruluk	□	□	□	□	□	□	□	□
4. 17. Baş Ağrısı	□	□	□	□	□	□	□	□
a- Gerilim baş ağrısı □ b- Migren □ c- Diğer □								
4.18. Fiziksel Bağımlılık	□	□	□	□	□	□	□	□
4.19. Psikolojik Bağımlılık	□	□	□	□	□	□	□	□

**Nedense! İlişki* *1- Muhtemel değil* *2- Mümkün* *3- Muhtemel*

5. YAN ETKİLERİN HASTANIN GÜNLÜK PERFORMANSINI ETKİLEMESİNİN GENEL DEĞERLENDİRİLMESİ

□ O Yan etki yok
□ 1 Hastanın performansını etkilemeyen hafif yan etkiler
□ 2 Hastanın performansını orta derecede etkileyen yan etkiler
□ 3 Hastanın performansını belirgin derecede etkileyen yan etkiler

6. DEĞERLENDİRMEYİ YAPAN

□ 1 Hasta □ 2 Doktor

7. SONUÇ

□ O Herhangi birşey yapılmaması.
□ 1 Hastanın daha sık değerlendirilmesi, ilaç dozunda daha sık değişiklik yapılmaması ve/veya yan etkilerin ara sıra ilaçla tedavisi.
□ 2 İlaç dozunun azaltılması ve/yeya yan etkilerin ilaçlarla sürekli tedavisi.
□ 3 İlacın kesilmesi veya diğer bir ilaçla tedaviye devam edilmesi.