

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**KLOZAPİN KULLANAN PSİKOTİK HASTALARDA
BİLİŞSEL İŞLEVLERİN VE OBSESİF KOMPULSİF BELİRTİLERİN
İLAÇ KAN DÜZEYİ; SEROTONİNERJİK VE
MUSKARİNİK RESEPTÖR GEN POLİMORFİZMLERİ
VE
FRONTAL KORTEKS AKTİVİTESİYLE İLİŞKİSİ**

Dr. Yağmur KIR

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

DANIŞMAN

Doç. Dr. Bora Baskak

**ANKARA
2018**

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN

Adı, Soyadı : Yağmur KIR
Anabilim/Bilim Dalı : Ruh Sağlığı ve Hastalıkları
Tez Danışmanı : Doç.Dr.Bora BASKAK

Sınav tarihi:

26 /10 / 2018...

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER

Tezin Başlığı : Klozapin Kullanan Psikotik Hastalarda Bilişsel İşlevlerin ve Obsesif Kompulsif Belirtilerin Haç Kan Düzeyi, Serotoninerjik ve Muskarinik Gen Polimorfizmleri ve Frontal Korteks Aktivitesiyle İlişkisi

Tezin Niteliği: Ana Dal Uzmanlık Tezi Yan Dal Uzmanlık Tezi

Kaçıncı tez sınavı olduğu: 1 2 3

III. KARAR

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

- Kabulüne
 Reddine
 Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine
 Oy birliği Oy çokluğu ile karar verilmiştir.

IV. AÇIKLAMALAR

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

Jüri Başkanı

Doç.Dr.Bora BASKAK
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Jüri Üyesi

Doç.Dr.Makbule Çiğdem AYDEMİR
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Jüri Üyesi

Doç.Dr.Emine EREN KOÇAK
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca hiçbir konuda desteğini esirgemeyen, gerek tıbbi, gerekse tıp dışı birçok konuda deneyimleri ve fikirleriyle yolumu aydınlatan, tezimin her aşamasında değerli fikirlerini benimle paylaşan çok değerli hocam Doç. Dr. Bora BASKAK'a ,

4 yıllık eğitim sürecimde bilgi ve deneyimleriyle katkıda bulunan başta Anabilim Dalı Başkanı'mız Prof Dr. Bedriye Öncü Çetinkaya olmak üzere tüm hocalarıma,

Tezimin sonuçlanmasındaki katkılarından ötürü Prof. Dr. H. Sinan SÜZEN, Dr. Öğretim Üyesi Zeynel BARAN, Fezile ÖZDEMİR, Dr. Adnan KUŞMAN ve Dr. Damla SAYAR AKASLAN'a

Asistanlık sürecimde yakın desteğini esirgemeyen Dr. Nilay SEDES BASKAK'a,

Bir asistanlık sürecinde sahip olunabilecek en iyi eş kıdemliler olan Dr. Başak ŞENEL, Dr. Türkü ÇOBANOĞLU TUNALI ve Dr. Vusal ALİYEV'e ,

Bulduğum noktaya gelmemde emekleri ve sevgilerinin büyük payı olan yanı başımda olmadıklarında bile desteklerini hissettiğim canım annem ve babama,

Her başım sıkıştığında yanımda olan, tez sürecimde sabırla bana katlanan, her konuda bana farklı bakış açıları katan ve bu şehri yaşanılır kılan sevgili eşim Edip Alptuğ KIR'a

Sonsuz teşekkürlerle...

Bu tez çalışması Ankara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projesi tarafından desteklenmiştir.

İÇİNDEKİLER

Kabul ve Onay	i
Önsöz	ii
İçindekiler	iii
Simgeler ve Kısaltmalar	vi
Şekiller Dizini	vii
Tablolar Dizini	viii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 Klozapinin Tarihçesi	3
2.2 Klozapinin Farmakokinetik, Farmakogenetik ve Farmakodinamiği	4
2.3 Klozapinin Yan Etkileri	6
2.4 Klozapinin Obsesif-Kompulsif Belirtiler Üzerine Etkisi	10
2.5 Klozapinin Bilişsel İşlevler Üzerine Etkisi	12
3. GEREÇ VE YÖNTEM	16
3.1 Uygulanan Yaklaşım ve Yöntem	16
3.2 Kullanılan Klinik ve Nöropsikolojik Değerlendirme Araçları	17
3.3 Uygulanan Nörogörüntüleme Yöntemi	19
3.4 Kanda Klozapin ve N-desmetil Klozapin Kantitatif Tayini	25
3.5 Genetik Farklılıkların Analizi	26
3.6 İstatiksel Analiz	29
4. BULGULAR	33
4.1 Örneklemenin Sosyo-Demografik ve Klinik Özelliklerinin Tanımlanması	33
4.2 Klinik ve Bilişsel Özelliklerin Tanımlanması	34

4.3 Genetik Analizler	36
4.4 İlaç Kullanımına İlişkin Parametreler	37
4.5 Plazma Klozapin ve N-desmetilklozapin	37
Konsantrasyonlarıyla Obsesif Kompulsif Belirtilerin İlişki	
4.6 5-HT2A rs6311 ve 5-HT2A rs6311 Polimorfizmleriyle	
Obsesif Kompulsif Belirtilerin İlişkisi	38
4.7 Plazma Klozapin Konsantrasyonunun Bilişsel İşlevlerle	
İlişkisi	39
4.8 M1 rs2067477 Polimorfizmiyle Bilişsel İşlevlerin İlişkisi	40
4.9 5-HT2A rs6311 ve 5-HT2A rs6313 Polimorfizmleriyle	
Bilişsel İşlevlerin İlişkisi	41
4.10 M1 rs2067477 Polimorfizmiyle N-Geri Görevi	
Sırasında Ortaya Çıkan Kortikal Aktivitenin İlişkisi	43
4.11 5-HT2A rs6311 Polimorfizmiyle N-Geri Görevi	
Sırasında Ortaya Çıkan Kortikal Aktivitenin İlişkisi	45
4.12 5-HT2A rs6313 Polimorfizmiyle N-Geri Görevi	
Sırasında Ortaya Çıkan Kortikal Aktivitenin İlişkisi	45
4.13 Plazma Klozapin ve N-desmetilklozapin Düzeyleriyle	
N-Geri Görevi Sırasında Ortaya Çıkan Kortikal	
Aktivitenin İlişkisi	45
5. TARTIŞMA	47
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	55

ÖZET	58
SUMMARY	60
KAYNAKLAR	62
EKLER	
1. Reye İşitsel Sözel Bellek Testi (Sözel Bellek Süreçleri Testi)	70
2. Sözel Akıcılık Testi	71
3. İşitsel Üçlü Sessiz Harf Sıralaması Testi (Auditory Consonant Trigrams Test- ACT)	72
4. Yale-Brown Obsesyon Kompulsiyon Ölçeği	73

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACT	: İşitsel Üçlü Sessiz Harf Sıralaması= Auditory Consonant Trigrams Test
CHRM1	: Muskarinik reseptör 1
Cor-PCl_z	: Düzeltilmiş plazma klozapin düzeyi
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
fNIRS	: Fonksiyonel Yakın Kızılötesi Spektroskopi (Functional Near Infrared Spectroscopy)
Hb	: Deoksi hemoglobin
HbO₂	: Oksi hemoglobin
Min	: Minimum
Max	: Maksimum
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
OK belirtiler	: Obsesif-kompulsif belirtiler
OKB	: Obsesif-kompulsif bozukluk
PdmCl_z	: Plazma N-desmetilklozapin düzeyi
PCl_z	: Plazma klozapin düzeyi
PET	: Pozitron Emisyon Tomografi
PZR	: Polimeraz zincir reaksiyonu
SA	: Sözel Akıcılık
SD	: Standart deviasyon
SBST	: Sözel Bellek Süreçleri Testi= Rey İşitsel Sözel Bellek Testi
T_{clz-kan}	: Son klozapin dozunun alınma zamanıyla kan örneği alınması arasında geçen süre
YBOCS	: Yale Brown Obsesif-Kompulsif Belirti Ölçeği

ŞEKİLLER

- Şekil 3.3.1.** fNIRS, emitörlerin oksijen ve deoksihemoglobin tarafından soğurulan dalga boyunda yaydığı kızılötesi ışının ne kadarının dedektörler tarafından toplandığını ölçer. Aradaki fark bize emitör ve dedektörler arasında mesafenin altında kalan, 4cm derine uzanan muz şeklinde korteks alanındaki aktivite hakkında doğrudan bilgi sağlar. 20
- Şekil 3.3.2** Optodların Uluslararası 10-20 EEG Sistemine Göre Yerleşimi 21
- Şekil 3.3.3** Kanalların karşılık geldiği kortikal alanların görüntüsü 22
- Şekil 4.7.1** Cor-PC1z ile SBST-anlık puan ilişkisi 39

TABLULAR

Tablo 3.3.1 Kanalların Talairach atlasına göre karşılık geldikleri Broadman alanları	23
Tablo 3.5.1 5-HT2A rs6311 ve rs6313 polimorfizmleri ile muskarinik reseptör (CHRM1) C267A polimorfizminin PZR koşulları	27
Tablo 3.5.2 5-HT2A rs6311, rs6313 ve CHRM1 rs2067477 polimorfizmi restriksiyon enzimleri ve genotiplerine ait kesim ürünleri sonucunda ortaya çıkan DNA parçası uzunlukları	28
Tablo 4.1.1 Sigara ve kahve tüketimine göre örneklemin özellikleri	33
Tablo 4.1.2 Olguların klozapin dışında kullandığı ilaçlar	34
Tablo 4.3.1 M1, 5-HT2A rs6311 ve 5-HT2A rs6313 polimorfizmleri bakımından örneklemin incelenmesi	36
Tablo 4.4.1 Klozapin kullanımıyla ilişkili parametreler	37
Tablo 4.8.1 M1 rs2067477 Polimorfizmine Göre Bilişsel İşlev Performanslarının Karşılaştırması	40
Tablo 4.9.1 5-HT2A rs6311 Polimorfizm Grupları Arasında Bilişsel İşlev Performanslarının Karşılaştırması	41
Tablo 4.9.2 5-HT2A rs6313 Polimorfizm Grupları Arasında Bilişsel İşlev Performanslarının Karşılaştırması	42
Tablo 4.10.1 M1 reseptör polimorfizmine göre wild type olan ve olmayan grupların her iki çalışma koşulunda birbirinden anlamlı aktivite farkı gösterdiği kanallar	44
Tablo 4.13.1 Düzeltilmiş plazma klozapin düzeyi ile 1-Geri ve 2-Geri görevleri sırasında ortaya çıkan kortikal aktivite düzeyleri arasındaki ilişkiler	46

GİRİŞ

Dirençli şizofreni tedavisinde halihazırda en etkili ilaç olan klozapinin kullanımının hangi hastalarda etki ve yan etki çıkaracağı klinik olarak öngörülememektedir. Bu tez çalışmasının amacı klozapin yan etkilerinden hastanın psikiyatrik durumunu, tedavi uyumunu etkileyen ve ortaya çıkış mekanizmaları konusunda göreceli olarak az veri bulunan, (i) obsesif-kompulsif belirtiler ve (ii) bilişsel işlev bozukluğu ile ilişkili olabilecek genetik ve biyokimyasal faktörleri araştırmaktır. Obsesif-kompulsif belirtiler üzerine plazma klozapin ve N-desmetilklozapin düzeyleri ile serotononin 2A reseptörü rs6311 ve rs6313 polimorfizmlerinin etkisinin incelenmesi amaçlanmıştır. Bilişsel işlevler üzerine ise plazma klozapin, N-desmetilklozapin düzeyleri ile N-desmetil klozapin/ klozapin oranının; muskarinik reseptör rs2067477 polimorfizminin etkisinin araştırılması amaçlanmıştır. Bilişsel işlevlerin değerlendirilmesinde nöropsikolojik testlerden sözel akıcılık, işitsel üçlü sessiz harf sıralaması, sözel bellek süreçleri testleri ile N-geri testinin kullanılması planlanmıştır. Bilişsel işlev performansının ayrıca N-geri görevi sırasındaki korteks aktivitesi ölçülerek de değerlendirilmesi hedeflenmiştir.

Bu tez çalışmasının hipotezleri ise (i) plazma klozapin düzeyi ve metaboliti N-desmetilklozapinin bilişsel işlevler ve obsesif-kompulsif belirtiler üzerinde etkili olduğu (ii) klozapin kullanan olgularda bilişsel işlevler üzerinde M1 rs2067477 ve 5-HT2A rs6311 ve rs6313 polimorfizmlerinin rol oynadığı (iii) klozapin kullanan olgularda obsesif-kompulsif belirtilerin ortaya çıkışında 5-HT2A rs6311 ve rs6313 polimorfizmlerinin belirleyici olabileceği şeklindedir.

Bu tez çalışmasında klozapin kullanan olgularda şizofrenide en çok etkilenen bilişsel işlevlerin başında gelen yürütücü işlevlere duyarlı N-Geri testi sırasındaki frontal aktivitenin değerlendirilmeye alınmış olması öncü nitelik taşımaktadır. Buna ek olarak klozapin kullanan olgularda bilişsel işlevlere etki

ettiği bilinen çeşitli reseptörlere ait polimorfizm grupları arasında hem bilişsel işlev performansının hem de buna eşlik eden frontal korteks aktivitesinin araştırılmış olması yine literatürde bir ilktir. Klozapin kullanan hastalardaki obsesif-kompulsif belirtilerin serotonin reseptör polimorfizm grupları arasında fark gösterip göstermediğini de literatürde ilk kez araştırın çalışma olmasıyla da önem taşımaktadır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1 Klozapinin Tarihçesi

1950'lere kadar şizofreni tedavisinde insülin şok tedavisi, prefrontal lobotomi gibi çeşitli yöntemler denenmiş, ancak tedavide etkin bir başarı elde edilememiştir. 1952'de bir antihistaminik olan klorpromazinin psikoz belirtilerini azalttığı keşfedilmesiyle şizofreni tedavisinde basamak atlanmıştır. 1958 yılında 'trisiklik yapısında ancak nöroleptik özelliğe sahip ilaç' olarak klozapin üretilmiştir. Klozapinin etkinliğinin olgu serilerinde gösterilmesi, belirgin nörolojik yan etkiler gözlenmemesi o dönemde etkili bir antipsikotik ilaç olmanın göstergesi olarak kabul edilen ekstrapiramidal yan etkilerin görülmesi gerekliliği anlayışını da yıkmıştır (Crilliy, 2007).

Sandoz destekli çalışmalarla 1969 yılı sonunda Avrupa'da 2200 şizofreni hastası üzerinde klozapin denenmiş ve firma ilacı ABD'de kullanılabilir hale getirmeyi planlar konuma gelmiştir. Shopsin ve ark.'nın (1979) New York'da Bellevue Hastanesi'nde yürüttükleri çift kör çalışma ve Claghorn ve ark.'nın (1983) çok merkezli, klorpromazin ile klozapin tedavisinin karşılaştırıldığı 300 kişi üzerinde yürüttükleri çalışma sonrası klozapin Amerika'da şizofreni tedavisinde daha yaygın kullanım alanı bulmuştur. Avrupa'da ise durum biraz daha farklı seyretmiştir. 1975 yılında Lancet Dergisi'nde Finlandiya'da klozapin tedavisine başlanan 3000 hastada tedavi başlangıcından itibaren altı ay içerisinde 17 hastada nötropeni ve agranülositoz geliştiğini ve 8 hastada tablonun ölümcül seyrettiğini belirten bir makale yayınlanması üzerine öncelikle Finlandiya'da ve sonra diğer Avrupa ülkelerinde klozapin kullanımdan çekilmiştir (Idanpaan-Heikkila ve ark.,1975). Amerika'da ise kullanımı kaldırılmayıp sınırlandırılmıştır.

Griffith ve Saameli'nin çalışması (1975) klozapin kullanımıyla agranülositoz riskinin Fin halkında 20 kat daha yüksek olduğunu göstermiştir. Povlsen ve

ark.'nın (1985) 216 klozapin kullanan hasta üzerinde yürüttükleri retrospektif bir çalışmada yalnız 2 hastada agranülositoz izlenmiştir. Bu veriler klozapinin tedavideki yerinin yeniden gözden geçirilmesine katkıda bulunmuştur.

1984 yılında klozapinin dirençli şizofreni hastalarında etkili olduğunu ve agranülositoz dışındaki yan etkiler açısından piyasadaki antipsikotiklere üstün olduğunu göstermek amacıyla Sandoz firması Amerika'da yeni ilaç geliştirme çalışması için tekrar başvuruda bulunmuştur. Klozapinin etkinliğinin desteklenmesi ile 1990 yılında 'Clozaril' ismi ile piyasaya sürülmüştür.

2.2 Klozapinin Farmokinetik, Farmakogenetik ve Farmakodinamiği

Klozapin %95 oranında plazma proteinlerine bağlanmakta ve %50-73 ilk geçiş etkisine uğramaktadır. Klozapinin ana metabolitleri N-desmetilklozapin ve N-oksit klozapindir (Krivoy ve ark.,2016). Klozapinin metabolizmasında temel olarak CYP1A2 rol almaktadır. Buna ek, daha az olarak CYP3A4, CYP2D6 ve CYP2C19'da klozapin metabolizmasında görev almaktadır (Prior ve ark., 2003).

Klozapin, şizofreni hastalarında maksimum plazma konsantrasyon düzeyine 3.6 ± 3.2 saatte ulaşmaktadır. Yarılanma ömrü 9,1–17,4 saat arasında değişmektedir. Farmakokinetiği yiyeceklerden etkilenmemektedir. 35 yaş altında plazma klozapin düzeyi 45 yaş üzerinelere göre daha yüksektir. Plazma klozapin düzeyi (PClz), erkeklerde benzer doz klozapin kullanan kadınlara göre daha düşüktür. Vücut ağırlığı PClz anlamlı olarak etkilememektedir. Sigara içenlerde PClz, içmeyenlere oranla daha düşük bulunmuştur (Jann ve ark., 1993). PClz'nin belirleyicilerinden birisi de genetik faktörlerdir. CYP1A2 rs762551 A aleli artmış metabolizma ile ilişkilendirilmiş ve bu alele sahip kişilerde PClz daha düşük bulunmuştur. Ayrıca MDR1 rs2032582 GG genotipinin de düşük PClz ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür

(Olsson ve ark., 2015). Consoli ve ark. (2009) ise ATP bağlayan transmembran taşıyıcı protein ile ilişkili genlerden biri olan ABCB1 geni rs1045642 polimorfizminin yüksek PClz ile ilişkili olduğunu bildirmiştir.

Şizofreni tedavisinde PClz 350-500 µg/L olarak hedeflenmelidir. Terapötik üst limit belirlenmemiştir. Plazma seviyesi EEG değişikliklerini öngördürücü bir parametre olarak ele alınabilir. Nöbetler sıklıkla plazma seviyesi 1000 µg/L'nin üzerindeyken izlenmektedir. Plazma düzeyi 600 µg/L üzerindeyse antikonvülzan eklenmesi öneriler arasındadır (Taylor ve ark.,2015)

Klozapinin D1, D2, D3, D4, 5-HT1A, 5-HT1D, 5-HT2A, 5-HT2C, 5-HT6, 5-HT7, α 1, α 2, H1 ve M1 reseptörleri üzerine etkisi bulunmaktadır. Klozapin atipik antipsikotiklerin ilk örneğidir. Bir atipik antipsikotik olarak D2 antagonizması düşükken 5-HT2A reseptör antagonizması güçlüdür. D2 reseptörlerine kısa süreli bağlanma ve daha düşük seviyede antagonizma izlenirken 5-HT2A antagonizmasının ön planda olması; ekstrapiramidal yan etkilerin ve prolaktin yüksekliğinin daha az görülmesini sağlar. Ayrıca 5-HT2A antagonizması pozitif ve negatif belirtilerin tedavisi ve duygudurumun düzenlenmesiyle de ilişkilidir. Diğer yandan 5-HT2 antagonizması ile prefrontal kortekste dopamin ve asetilkolin salınımı artmaktadır. Prefrontal kortekste dopamin artışı negatif belirtilerin daha az görülmesine katkıda bulunurken, asetilkolin artışı bilişsel fonksiyonlara olumlu yönde etkide bulunmaktadır. Klozapinin diğer dopamin reseptörlerinden D1,D3 ve D4 üzerine de antagonistik etkisi bulunmaktadır. Ancak bu antagonizmanın antipsikotik etkinlik üzerine etkisi net değildir (Meltzer, 2002).

5-HT2C reseptör antagonizması artmış yiyecek alımıyla ilişkilendirilmektedir. Benzer şekilde α 1 ve H1 reseptör antagonizması ile ortaya çıkan sedasyon ve fiziksel aktivitede azalma da kilo artışına yol açmaktadır (Miron ve ark., 2014. Bu mekanizmalar klozapin kullanan hastalarda artmış vücut kitle indeksine sebebiyet vermektedir.

Klozapin 5-HT1A reseptörleri üzerine parsiyel agonistik etki göstermektedir. Hayvan çalışmalarında 5-HT1A reseptörü üzerine agonistik etki gösteren 8-OH-DPAT kullanılması ile antipsikotik etkinlik elde edilmiştir. Ayrıca hayvan çalışmalarında 5-HT1A reseptörleri üzerinde etkinin öğrenme ve hafıza ile ilişkili olduğu da gösterilmiştir. Parsiyel agonizma, agonistik etki ile antagonistik etki arasında olduğundan öğrenme ve hafıza ile ilişkili durumlarda olumlu veya olumsuz etki olarak da kliniğe yansiyabilir (Meltzer, 2002).

M1 reseptörü korteks ve hipokampüste en çok bulunan muskarinik reseptör alt tipidir ve şizofreni patofizyolojisiyle en yakın ilişkili olandır. Postmortem çalışmalarda şizofreni hastalarının prefrontal korteks, hipokampus ve striatumunda azalmış M1 reseptör ekspresyonu olduğu saptanmıştır (Carruthers ve ark., 2015). Klozapin ve N-desmetilklozapin muskarinik reseptörler üzerinde farklı farmakolojik etkinlik gösterirler. Öyle ki klozapin M1 reseptörleri üzerine antagonist etki gösterirken N-desmetilklozapinin agonistik etkisi mevcuttur (Sugawara ve ark., 2016). Klozapin ve metaboliti olan N-desmetilklozapinin M1 reseptörü üzerine farklı etkilerinin olması bilişsel işlevler üzerine klozapinin etkisi konusunda merak uyandırmaktadır.

2.3 Klozapinin Yan Etkileri

Klozapinin çok yaygın olmayan ancak dikkatle yönetilmesi gereken üç önemli yan etkisi agranülositoz, miyokardit/kardiyomiyopati ve nöbetlerdir. Bunun dışında tedavi sırasında görülen diğer yan etkiler: kilo alımı, metabolik sendrom, konstipasyon, sedasyon ve hipersalivasyondur (Citrome ve ark., 2016).

Klozapin kullanımını kısıtlayan faktörlerden bir tanesi nötropeni ve agranülositoz riski nedeniyle başlangıçtaki yakın izlem gereksinimidir. İzlem çizelgesi ülkeler arası farklılık göstermektedir. İlk yıl için agranülositoz riski

%0.68 olarak belirtilmiştir. Takip eden süreçte bu risk düşmektedir. Klozapine bağlı agranülositoz geliştiğinde ise ölüm riski %0.02'dir (Schulte, 2006). Klozapine bağlı nötropeni ve agranülositoz korkulan bir yan etki olmakla birlikte Ingimarsson ve ark. (2016) nötropeni riski açısından klozapin ve diğer antipsikotiklerin benzer özellik gösterdiğine, sadece ılımlı nötropeni (1500–1900/mm³) açısından klozapinin daha fazla risk taşıdığına değinmiştir. İlimli düzeyde nötropeni gelişen hastaların hiçbirinde ise agranülositoz gelişmediği belirtilmiştir. Rettenbacher ve ark. (2010) da yürüttükleri çalışmada diğer ikinci kuşak antipsikotiklerle klozapini nötropeni riski açısından karşılaştırmışlar ve klozapin kullanan hastalarda riskin daha yüksek olduğuna dair bir sonuca ulaşamamışlardır. Klozapine bağlı agranülositozun mekanizmasına bakıldığında ise immünolojik yolların ve genetik polimorfizmlerin rolü olabileceğine dair yazında veriler mevcuttur (Saito ve ark., 2016; Regen ve ark., 2017).

Klozapinin kardiyovasküler yan etkileri arasında taşikardi, hipo/hipertansiyon, senkop ve EKG değişiklikleri yer almaktadır. Hayatı tehdit eden kardiyovasküler yan etkilerse miyokardit ve kardiyomiyopatidir. Klozapine bağlı miyokardit riski %0,1-1 arasındadır. Klozapine bağlı miyokarditte özgün bir klinik tablo yoktur. Laboratuvar bulgusu olarak eozinofili, CRP, BNP ve pro-BNP düzeylerinde artış ve EKG değişiklikleri izlenebilmektedir. Klozapine bağlı miyokarditte ölüm riski %10-30 arasındadır. Miyokardit gelişim riski maksimum doz ve doz artış hızı ile ilişkili bulunmamıştır. Klozapinin miyokardite yol açma mekanizması tam olarak aydınlatılamamıştır. Klozapine bağlı kardiyomiyopati riski ise %0,02-0,1 arasında değişmektedir. Klozapine bağlı kardiyomiyopati vakalarının çoğu tedavi başlangıcından 6-9 ay sonra izlenmektedir. Klinikte kalp yetmezliği belirtileri izlenebilmekle beraber vakaların %40-83'ü asemptomatiktir. Mortalite riski %12,5-24 olarak bildirilmiştir. Miyokardit sonrası hastanın kliniğine göre hastane koşullarında klozapin tedavisine dönüş denenebilirken kardiyomiyopati sonrası klozapin tedavisine geri dönüş önerilmemektedir (Curto ve ark., 2016).

Klozapinin önemli yan etkilerinden biri de nöbetlerdir. Klozapine bağlı en sık görülen nöbet tipi jeneralize tonik-klonik nöbetlerdir. Literatürde klozapine bağlı jeneralize tonik-klonik nöbet insidansı %1,3-%6 arasında değişmektedir. Klozapin kullanımıyla bildirilen ikinci en sık nöbet tipi ise miyoklonik nöbetlerdir. Miyoklonik nöbetler tedavinin erken döneminde doz titrasyonu yapılırken izlenebilir ve diskinezi ile karışabilir. Klozapin basit ve kompleks parsiyel nöbetleri de tetikleyebilir. Klozapin dozu ile nöbet riski arasında ilişki bulunmaktadır. 600 mg/gün ve üzeri dozda klozapin kullanımında nöbet riski artmaktadır. Klozapinin oral dozu gibi serum seviyesi de nöbet riski açısından önem taşımaktadır. PClz 750 µg/L olduğunda nöbet riski yaklaşık 5 kat artmaktadır. Ancak plazma düzeyi ile arada lineer bir ilişki yoktur. Klozapinin hızlı titrasyonu bir diğer risk faktörüdür. Klozapine bağlı nöbet gelişmesi durumunda ilk 24 saat klozapinin kesilmesi takip eden süreçte nöbet geçirilen dozun yarısı ile başlanması, serum klozapin düzeyinin görülmesi de önerilmektedir. Klozapine bağlı nöbet geçirildiğinde antiepileptik bir ajanla profilaksi düşünülmelidir. Profilakside öncelikle Na Valproat önerilmektedir. Gabapentin, lamotrijin ve topiramatin denebileceği, nötropeni riskini artırdığı için karbamazepinden kaçınılması gerektiği belirtilmektedir (Williams ve Park, 2015).

Klozapin ve metabolik sendrom ilişkisi net olarak tanımlanmıştır. 5-HT1A agonizması ve 5-HT2C antagonizması ratlarda beslenme davranışı ile ilişkilidir. H1 antagonizması ise iştahın artmasına, sedasyona ve kilo alınmasına yol açar. Klozapinin bu reseptörler üzerine etkisi metabolik sendromu tetiklemesinde rol oynuyor gibi durmaktadır (Miron ve ark., 2014). Klozapin kullanımında metabolik sendrom gelişimi; klozapin plazma düzeyi, CYP2C19*2 polimorfizmi ve LEPR c.668 G aleli ile ilişkili bulunmuştur (Vasudev ve ark., 2017) Klozapine bağlı metabolik sendrom tedavisinde metformin ve aripiprazol tercih edilebilir. Erkek hastalarda orlistat

kullanımının düşük düzeyde fayda sağladığına yönelik veriler mevcuttur (Zimbrona ve ark., 2016).

Klozapin kullanan hastalarda oldukça sık rastlanan yan etkilerden biri de noktürnal siyaloredir. Klozapinin indüklediği siyalorede mekanizma tam olarak anlaşılmış olmamakla beraber güçlü M4 agonizmasının ve görece daha zayıf M3 antagonizmasının rol oynadığı düşünülmektedir. Bu nedenle tedavide lokal ve sistematik antikolinerjik ajanlar tercih edilmektedir (Santana ve ark., 2017).

Klozapine bağlı sedasyon özellikle tedavi başlangıcında belirgindir. Perdigués ve ark. (2016) klozapin kullanan hastalarda sedasyon ile plazma N-desmetilklozapin düzeyi arasında anlamlı ilişki bulmuşlardır. PClz, klozapin/ N-desmetilklozapin oranı ve klozapin gece dozu arasında ise anlamlı ilişki saptamamışlardır. Klozapine bağlı sedasyonun tedavisinde ise doz azaltmayı ve aripiprazol ile kombinasyonu önermektedirler.

Klozapin gastrointestinal motiliteyi azaltmakta ve konstipasyona yol açabilmektedir. Klozapin kullanan hastaların yaklaşık %60'ı konstipasyondan yakınmaktadır. Tedavide gerek alternatif yöntemlerin gerekse medikal ajanların etkinliğinin kanıt düzeyi düşüktür. Yeni bir ajan olan Linaclotid içinse yeterli veri bulunmamaktadır (Palmer ve ark.,2017).

Klozapin kullanımı ile pnömoni gelişme riski arasında ilişki var gibi görünmektedir. Klozapin ile ilişkili pnömoni konusunda literatür verileri sınırlıdır. Klozapin ile ilişkili pnömönide immünolojik mekanizmalar rol oynuyor olabilir. Sedasyon ve aspirasyon riski de ilişkili olabilecek faktörlerdir (Stoecker ve ark.,2017).

Yazında belirtilen klozapinin çok nadir görülen yan etkileri ise iskemik kolit, paralitik ileus, hematemez, pulmoner tromboemboli, priapizm, periorbital ödem, parotit ve pseudo feokromasitomadır (De Fazio ve ark., 2015).

Bu tez çalışmasının ana araştırma konularından olan klozapine bağlı obsesif-kompulsif belirtiler (OK belirtiler) ve bilişsel işlevler üzerine etkiler ayrı başlıklar altında ele alınmıştır.

2.4 Klozapinin Obsesif-Kompulsif Belirtiler Üzerine Etkisi

Obsesif kompulsif bozukluk (OKB) intruziv düşünceler ve/veya tekrarlayıcı davranışlar ile karakterizedir. Obsesif-kompulsif belirtiler (OK belirtiler) günlük hayatı ve işlevselliği etkilemeye başladığı süreçte bozukluk olarak sınıflandırılmaktadır. OKB'nin hayat boyu yaygınlığı genel toplumda %2.3'tür (National Comorbidity Survey 2017, Ağustos 21). Çeşitli çalışmalarda şizofreni hastalarında OK belirtilerin görülme oranı %10 ile %52 arasında, bir bozukluk olarak OKB'nin görülme oranı ise %7.8 ile %26 arasında bulunmuştur. Şizofreni hastalarında OK belirtiler ve OKB eş tanı olarak bulunabileceği gibi, prodrom fazında ortaya çıkabilir ya da kullanılan antipsikotiklerle indüklenebilir (Bottas ve ark., 2005).

Şizofreni hastalarında, ikinci kuşak antipsikotik kullanımının yaygınlaşmaya başlaması ve bu sırada ilaca bağlı OKB başlangıcı ya da var olan belirtilerin kötüleşmesinin fark edilmesi sonucunda ikinci kuşak antipsikotiklerin OK belirtilere etkisi üzerine çalışmalar yoğunlaşmıştır. Klozapin ile OK belirtilerinde alevlenme ve ilaca bağlı OKB'nin ortaya çıkma ihtimalinin diğer ikinci kuşaklara göre daha fazla olduğu dikkat çekmektedir. Lykouras ve ark. (2003)'nın derlemesinde ikinci kuşak antipsikotik kullanımı sırasında de novo

ortaya çıkan OKB ve belirtilerde kötüleşme izlenen 55 vakadan 30'unun klozapin ile olduğu bildirilmiştir. Fonseka ve ark. klozapin ile tedavi altındaki şizofreni hastalarının %20 ile %28'inde de novo OKB geliştiğini, %10 ile %18'inde ise var olan obsesif kompulsif belirtilerin alevlendiğini belirtmişlerdir (Fonseka ve ark.,2014).

İkinci kuşak antipsikotiklerin yol açtığı OK belirtilerin açıklanmasında serotoninerjik antagonizma öne çıkan mekanizmadır. İkinci kuşak antipsikotiklerde D2 antagonizmasına göre 5-HT2A antagonizması ön plandadır ve yüksek 5HT2A/D2 antagonizma oranı klozapinde diğer antipsikotiklere kıyasla daha yüksektir (Kapur ve ark.,1999) Klozapinin OK daha fazla yol açıyor olmasında güçlü 5-HT2A reseptör antagonizması rol oynuyor olabilir. Öte yandan 5-HT2A reseptör polimorfizmleri de OKB ile ilişkilendirilmiştir. Taylor'ın (2013; 2016) metaanaliz çalışmaları 5-HT2A reseptöründe rs6311'de A aleli varlığını veya rs6313'de T aleli varlığının OKB patogenezi ile ilişkili olduğunu belirtmektedir. Bu durumda klozapin kullanan bireylerde de novo izlenen ya da alevlenen OK belirtilerde reseptör polimorfizmlerinin rolü araştırılması gereken bir konu olarak karşımıza çıkmaktadır.

5-HT1D reseptör agonizması OKB patofizyolojisinde araştırılan bir diğer serotoninerjik mekanizmadır. 5-HT1A, 5-HT1D ve 5-HT2C reseptörlerinin non selektif agonisti ve 5-HT3 reseptör antagonisti olan m-chlorophenylpiperazine OKB hastalarına oral yoldan verildiğinde semptomlarının kötüleştiği görülmüştür. MK212 olarak adlandırılan bir madde ise 5-HT1A ve 5-HT2C reseptörlerinin agonistidir. Bu maddenin OKB hastalarına oral yolla verilmesi sonrasında belirtilerde bir değişiklik izlenmemiştir. Benzer şekilde 5-HT-1A reseptör agonisti olan ipsapiron veya buspiron verilen; 5-HT3 reseptör antagonisti ondansetron verilen OKB hastalarında da bir kötüleşme izlenmemiştir. Bu verilerden yola çıkıldığında 5-

HT1D reseptörleri OKB belirtilerinin ortaya çıkışında rol oynuyor olabilir (Aouizerate ve ark., 2005). Bunun yanı sıra 5-HT1D reseptör polimorfizmleri ile OK belirti şiddeti arasında ilişki olduğu da öne sürülmüştür (Camerana ve ark., 2004) Klozapin 5-HT1D reseptörleri üzerine de etki etmektedir. Klozapin kullanan hastalarda de novo OKB ortaya çıkmasını veya OK belirtilerin alevlenmesinde klozapinin 5-HT1D reseptörü üzerine etkisinin veya polimorfizm etkisinin ilişkisi olabilir. Bu araştırılması gereken bir konu olarak karşımıza çıkmaktadır.

Şizofreni hastalarında ikinci kuşak antipsikotik kullanımı ile ortaya çıkan OK belirtiler ile ilişkili bulunan genlerden biri de glutamaterjik sistemle ilişkili olan SLC1A1 genidir. Fonseka ve ark. (2014) SLC1A1 geninin OK belirtiler ile ilişkili olabileceğini ancak bu etkinin farklı etnik gruplarda farklılık gösterebileceğini belirtmiştir.

Klozapin ile indüklenen OK belirtilerde, belirti şiddeti klozapin ile tedavi edilen süre, klozapin dozu ve Pclz ile ilişkili görünmektedir. Klozapin ile şiddetlenen / ortaya çıkan OK belirtilerde klozapin dozu azaltıldığında ya da tedavi serotonin- dopamin parsiyel agonisti olan aripiprazol ile güçlendirildiğinde gerileme olduğu yazında belirtilmiştir (Schirmbeck F ve Zink M, 2012).

2.5 Klozapinin Bilişsel İşlevler Üzerine Etkisi

Şizofrenide yürütücü işlevler, dikkat ve çalışma belleği gibi bilişsel alanlarda bozulmalar izlenebilmektedir. Şizofrenide görülen bilişsel işlev bozukluğunun patofizyolojisinde araştırılan başlıca alan kolinerjik sistemdeki değişikliklerdir. Kolinerjik sistem dikkat, öğrenme, hafıza gibi bilişsel işlevlerde önemli rol oynar ve kolinerjik disfonksiyon şizofreni dahil olmak üzere pek çok

nöropsikiyatrik hastalıkta görülen bilişsel fonksiyon bozukluğunun patofizyolojisinde rol alır. Muskarinik reseptörler içinde M1 reseptörü, korteks ve hipokampüste en çok bulunan muskarinik reseptör alt tipidir ve şizofreni patofizyolojisiyle en yakın ilişkili olandır. Postmortem çalışmalarda şizofreni hastalarının prefrontal korteks, hipokampus ve striatumunda azalmış M1 reseptör ekspresyonu olduğu saptanmıştır (Carruthers ve ark.,2015).

Klozapinin bilişsel işlevler üzerindeki etkinliğine bakıldığında ise yazındaki bilgiler çelişkilidir. Bazı çalışmalar klozapinin bilişsel işlevler üzerinde olumlu etkisi olduğuna (Bunchanan ve ark.,1994; Meyer-Lindenberg A ve ark., 1997) işaret ederken tersi yönde de veri mevcuttur (Goldberg ve ark., 1993). Klozapinin bilişsel işlevler üzerine etkisini araştıran 12 çalışmanın gözden geçirildiği bir derlemede ise sonuçların farklılığında çalışmaların çift-kör randomize olarak dizayn edilmemesinin, bilişsel işlevler üzerine etki konusunda kısa süreli izlem sonrası yorum yapılmasının ve kombine antipsikotik kullanımı, bilişsel fonksiyonları olumsuz etkileyebilecek antikolinergik ajan ve benzodiazepinlerin de karıştırıcı faktör olabileceği üzerinde durulmuştur (Meltzer ve McGurk, 1999). Bu çeşitliliğin sebeplerinden birinin de klozapin ve aktif metaboliti N-desmetilklozapin düzeylerinin kişiler arasında farklılık göstermesi olabileceği düşünülmektedir. Kolinergik sistem üzerinde klozapinin etkisi açısından bakıldığında klozapin ve N-desmetilklozapin muskarinik reseptörler üzerinde farklı farmakolojik etkinlik gösterirler. Öyle ki klozapin M1 reseptörü üzerinde antagonist etki gösterirken, N-desmetilklozapin bu reseptörler üzerinde agonist etki göstermektedir. Bu durum göz önünde bulundurulduğunda daha düşük klozapin düzeyi ve daha yüksek N-desmetilklozapin düzeyinin bilişsel işlevleri olumlu etkileyebileceği düşünülebilir. Nitekim yapılan çalışmalar, klozapin kullanan şizofreni hastalarında, yüksek plazma N-desmetilklozapin/Klozapin oranının daha iyi bilişsel işlevle ilişkili olduğunu öne sürmektedir. Ancak tek başına klozapin ya da N-desmetilmetilklozapin düzeyinin bilişsel işlevlere ilişkin fikir vermediğine işaret etmektedir. (Rajji ve ark., 2010; 2015).

Öte yandan M1 reseptöründe görülen polimorfizm de bilişsel işlevler üzerinde etkili olabilmektedir. Liao ve ark. (2003) 243 şizofreni hastası üzerinde yürüttükleri bir çalışmada M1 reseptöründe C267A polimorfizmi (267C/A) olanların, Wisconsin Kart Eşleme Testi'nde 267 C/C homozigot gruba göre daha çok doğru cevap verdikleri ve daha az perseveratif hata yaptıklarını göstermişlerdir. Yani bu polimorfizmi taşıyanların bilişsel işlevlerinin taşımayanlara göre daha iyi olduğunu öne sürmüşlerdir. Scarr ve ark. (2012) ise 97 şizofreni hastası ile yürüttükleri bir çalışmada bu bulguyu tekrarlamışlardır. Klozapin kullanan kişilerde ise muskarinik polimorfizmlerin bilişsel işlev üzerine etkisi ayrıca araştırılmamıştır.

Klozapinin bilişsel işlev üzerindeki etkilerinde serotonin sistemi üzerindeki etkisinin de rolü olabilir. Şizofreni hastalarının postmortem incelemelerinde frontal kortekste 5-HT1A reseptörlerinde up regülasyon olduğunun bulunması 5-HT1a reseptör fonksiyonunda bir bozukluğa işaret etmektedir. 5-HT1A reseptörleri frontal kortekste dopamin salınımına da aracılık etmektedir. Tandospiron, buspiron gibi 5-HT1A reseptör parsiyel agonistlerinin antipsikotik tedaviye eklenmesi ile bazı bilişsel işlevlerde iyileşme saptanmıştır. 5-HT1A kısmi agonistlerinin çeşitli paradigmalarda kognisyonu iyileştirme üzerine etkileri prelinik çalışmalar karıştırıldığında ise bazı çalışmalar 5-HT1A antagonistlerinin bilişi geliştirmede etkili olduğunu bildirmektedir (Meltzer ve Sumiyoshi, 2008). Klozapin de 5-HT1A reseptörleri üzerine parsiyel agonistik etki göstermektedir. Parsiyel agonizma, agonistik etki ile antagonistik etki arasında olduğundan öğrenme ve hafıza ile ilişkili durumlarda olumlu veya olumsuz etki olarak da kliniğe yansiyabilir.

5-HT2A reseptörlerini içeren piramidal nöronlar NMDA reseptörleri üzerinden glutamat salınımını da regüle etmektedir. 5-HT2A antagonizması bilişsel fonksiyonlarda iyileşme ile ilişkili gibi görünmektedir. Nitekim bir 5-HT2A

reseptör antagonisti olan M100907, bir NMDA reseptör antagonisti olan ve kognitif işlevlerde bozulmayla ilişkilendirilen MK-801'in etkisini antagonize etmektedir. Benzer bulgular 5-HT2A reseptör antagonisti olan AC-90179 için de elde edilmiştir (Gray ve Roth, 2007). Klozapin de 5-HT2A reseptörleri üzerine antagonistik etki göstermektedir ve bilişsel işlevlere bu açıdan bakıldığında olumlu etki gösterebilir.

Yazında 5-HT2A reseptör polimorfizmlerinin de şizofreni hastalarında bilişsel işlevler üzerine etkili olduğuna dair veriler de mevcuttur. Uçok ve ark. (2007) 5-HT2A rs6313 TC alelinin Wisconsin Kart Eşleme testinde CC ve TT alellere göre daha kötü performansla ilişkili olabileceğini ancak klinik parametrelerle ilişkili olmadığını belirtirken Chen ve ark. (2001) T aleli taşımanın C aleli taşımaya göre sözel performansa küçük etki büyüklüğünde daha olumlu test performansı ile ilişki olduğunu saptamıştır. Klozapin kullanan kişilerde ise 5-HT2A reseptör polimorfizmlerinin bilişsel işlev üzerine etkisi ayrıca araştırılmamıştır.

Klozapinin diğer reseptörler üzerinden de bilişsel işlevler üzerine farklı etkileri olabilir. Klozapinin 5-HT2C reseptörleri üzerine olan invers antagonist etkisi, D4 antagonizması, 5-HT6 ve 5-HT7 antagonizmasının bilişsel işlevler üzerine etkisi konusunda kısıtlı veriler mevcuttur.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Uygulanan Yaklaşım ve Yöntem

Bu tez çalışması Ankara Üniversitesi Klinik Araştırmalar ve Etik Kurulu 24 Ekim 2016 tarih ve 16-830-16 Karar No ile onaylanmıştır. Bu tez çalışması kesitsel bir vaka çalışması olup kontrol grubu bulunmamaktadır.

Çalışmaya, Kasım 2016 –Nisan 2018 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı'nda yatarak ya da ayaktan tedavi gören DSM-5'e göre şizofreni tanısı konan ve halihazırda klozapin ile tedavi edilen olgulardan katılmayı kabul edenler alınmıştır. Çalışmaya katılmayı kabul eden olgular ve bir birinci derece akrabaları öncelikle sözel olarak bilgilendirilmiştir. Sözel bilgilendirme sonunda araştırmaya katılmayı kabul edenlerin ve bir birinci derece akrabalarının bilgilendirilmiş yazılı onamları alınmıştır. Çalışmaya dahil edilme ölçütleri: (i) Araştırmaya katılmak için hastanın ve hasta yakınının yazılı ve sözlü onam vermiş olması, (ii) 18-65 yaş aralığında olmak, (iii) DSM-5'e göre şizofreni tanı kriterlerini karşılamak, (iv) Klozapine ek antipsikotik kullanmıyor olmak, (v) Sağ eli olmak olarak belirlenmiştir. Çalışma dışı bırakılma ölçütleri ise: (i) Kronik nörolojik bir hastalığın veya geçirilmiş serebrovasküler olay öyküsünün olması, (ii) Mental retardasyon tanısının olması, (iii) 15 dakikadan uzun süren bilinç kaybına neden olan kafa travması öyküsünün olması, (iv) Klozapine ek antipsikotik ilaç kullanımı, (v) Bilişsel fonksiyonlar üzerine etkisi olabilecek duygudurum dengeleyici ajan, antikolinergik ajan, benzodiazepin ve steroid kullanımı, (vi) madde/ alkol kötüye kullanımı veya geçmişte madde/ alkol kötüye kullanımının olması olarak belirlenmiştir.

Çalışmaya katılmak için yazılı onam alınan katılımcılardan çalışmada kullanılacak kan ilaç düzeyi ve reseptör polimorfizmi için gerekli olan örnekler periferik kandan temin edilmiştir.

Her bir olgu ile psikiyatrik görüşme yapılmış ve ardından sosyodemografik veri formu doldurulmuştur. Sonrasında katılımcılara; Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi= Sözel Bellek Süreçleri Testi (SBST), Sözel Akıcılık Testi (SA) , İşitsel Üçlü Sessiz Harf Sıralama Testi (Auditory Consonant Trigrams Test =ACT) ve Yale Brown Obsesyon-Kompulsiyon Ölçeği (YBOCS) bir psikiyatrist tarafından uygulanmıştır. Nöropsikolojik testlerden sonra beyin görüntülemesi uygulamasına geçilmiştir. Katılımcılara beyin görüntülemesi, Ankara Üniversitesi Beyin Araştırmaları Uygulama ve Araştırma Merkezi fNIRS Laboratuvarı'nda bulunan Hitachi ETG-4000 fonksiyonel yakın kızılötesi spektroskopi (Functional Near Infrared Spectroscopy=fNIRS) cihazı ile yapılmıştır. Katılımcılar, oturur pozisyondayken başlarına bir kep yardımıyla optodlar yerleştirilmiş peşi sıra bilgisayar yardımıyla sunulan N-geri testi sırasında kayıt alınmıştır. Bu uygulama yaklaşık olarak 15 dakika sürmüştür.

3.2 Kullanılan Klinik ve Nöropsikolojik Değerlendirme Araçları

Rey İşitsel Sözel Bellek Testi =Sözel Bellek Süreçleri Testi (SBST) (Ek-1): Anlık belleği, öğrenmeyi ve hatırdaki tutup geri çağırmaı değerlendirir. Hatırlama; geciktirilmiş kendiliğinden hatırlama ve geciktirilmiş tanıyarak hatırlama şeklinde iki türlü değerlendirilmektedir. Test, birbiri ile ilişkisiz on beş kelimedenden oluşur. On beş kelime birer saniye aralıklarla deneğe okunur ve daha sonra akılda kalanları söylemesi istenir. Bu süreçte, deneğin anlık belleği ve dikkati sürdürebilmesi hakkında bilgi toplanır. İlk okumadan sonra deneğin doğru cevap sayısı Anlık Bellek Puanı olarak kaydedilir. Toplamda on kez aynı liste deneğe okunarak her defasında aklında kalanların tümünü söylemesi istenir. Bu da deneğin öğrenme becerisi hakkında bilgi verir ve Öğrenme Puanı olarak kaydedilir. Eğer denek üst üste 2 kez tüm kelimeleri hatırlarsa testin ilk aşaması sonlandırılır. Teste 30 dk ara verildikten sonra denekten 15 kelime

içerisinde hatırlayabildiklerini sayması istenir. Testin son bölümünde ise hastanın kendisine verilen liste içerisinde önceden okunan 15 kelimeyi bulması istenir. Bu kısımda geciktirilmiş kendiliğinden hatırlama ve geciktirilmiş tanıyarak hatırlama değerlendirilmektedir. Testin Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması Öktem (1992) tarafından yapılmıştır.

Sözel Akıcılık Testi (SA) (Ek-2): Kelime akıcılığı testinde ilk olarak kategorik akıcılığın değerlendirilmesi açısından denekten 1 dk içerisinde sayabildiği kadar çok hayvan ismi sayması istenir. Sonraki aşamada ise denekten K,A,S harfleri ile başlayan kelime üretmesi beklenir. Testin orijinalinde F,A,S harfleri kullanılmaktadır. Testteki her bir harf için 1 dk süre verilmekte olup test toplam 3 dk sürmektedir. Deneklere kelime üretirken özel isim ve ürettikleri fiilin değişik hallerini kullanmamaları söylenir. Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması Tumaç (1997) tarafından yapılmıştır.

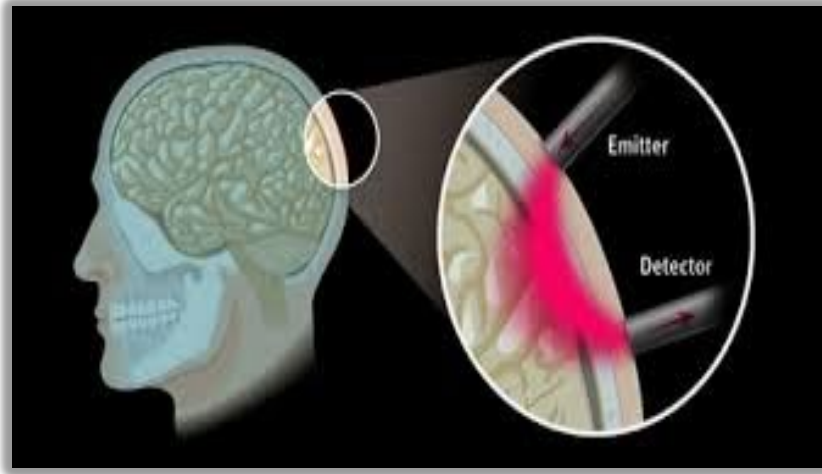
İşitsel Üçlü Sessiz Harf Sıralaması Testi (Auditory Consonant Trigrams Test- ACT) (Ek-3): Testte deneğe kendisine üçlü harf dizisi söyleneceği öncelikle bunları testi uygulayan söyledikten hemen sonra tekrarlaması söylenir. Bir süre sonra üçlü harf dizisinin ardından bir sayı söyleneceği ve kendisinden bu sayıdan geriye doğru saymasının isteneceği açıklanır. Aynı zamanda söylenen üçlü diziyi unutmaması gerektiği verilen işaretle beraber geri saymayı bitirip harf dizisini söylemesinin isteneceği anlatılır. Deneğe sayı verildiğinde üçlü harf dizisini hatırlaması için öğrenmeyi engellemek için erteleme süresi her defasında aynı değildir. 3, 9, 18 saniye arasında değişmektedir. Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması Anıl ve ark. (2003) tarafından yapılmıştır.

Yale-Brown Obsesyon Kompulsiyon Ölçeği (YBOCS) (Ek-4): Bu derecelendirme ölçeği obsesif-kompulsif rahatsızlığı olan ya da bu belirtileri

gösteren kimselerde görülen belirtilerin tipi ve ciddiyetini derecelendirmek amacıyla hazırlanmıştır. Yarı yapılandırılmış bir görüşme aracıdır. Sorulara başlamadan önce hastalara obsesyon ve kompulsiyonun tanımları yapılır. “Takıntılar, sürekli olarak aklınıza gelen hoş olmayan fikir, düşünce ve görüntülerdir. İstemediğiniz halde aklınıza gelirler. Size anlamsız ve çirkin gelen bu düşünceler kişiliğinize uymazlar. Çoğu zaman da size sıkıntı verirler.” şeklinde obsesyonlar tanımlanır. “Tekrarlayıcı hareketler ise anlamsız ve gereksiz bulmanıza rağmen yaptığınız hareket ve davranışlardır. Zaman zaman bunları yapmamak için direnirsiniz ama bu çok güç olabilir. Bu hareketi yapıp bitiremezseniz sıkıntı duyulur” ifadesiyle ise kompulsiyonlar tanımlanır. Takıntıya ve tekrarlayıcı hareketlere bir örnek verilir. Ardından teste geçilir. Varolan semptomları tanımlamak için obsesyon ve kompulsiyon listesi kullanılmalıdır. Testte 19 madde bulunmaktadır ve her bir madde görüşmecinin de izlemi dikkate alınarak yok, hafif, orta, ağır ve çok ağır olarak puanlanmaktadır. Testin Türkçe geçerlik ve güvenirlik çalışması Tek ve ark. (1995) tarafından yapılmıştır. Bu çalışma kesitsel olduğu için belirtilerin düzelmesiyle ilişkili olan 18. madde kullanılmamıştır.

3.3 Uygulanan Nörogörüntüleme Yöntemi

Fonksiyonel Yakın Kızılötesi Spektroskopisi (Functional Near Infrared Spectroscopy) ile Nörogörüntüleme: fNIRS, in vivo koşullarda beyin oksijenasyonunun ölçülmesine olanak sağlayan, invazif olmayan, optik bir yöntemdir. fNIRS, ışığın beyin dokusunda emilimini ölçmektedir (Şekil 3.3.1).

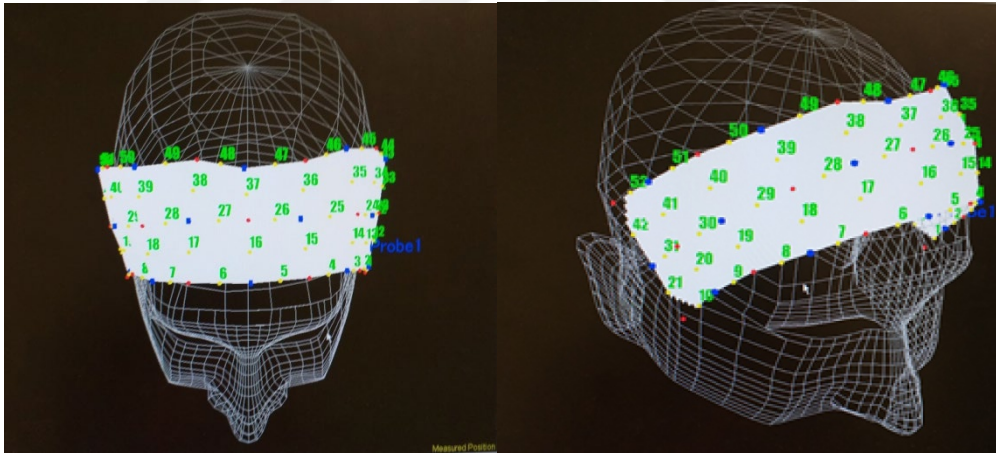


Şekil 3.3.1 fNIRS, emitörlerin oksijen ve deoksi hemoglobin tarafından soğurulan dalga boyunda yaydığı kızılötesi ışının ne kadarının dedektörler tarafından toplandığını ölçer. Aradaki fark bize emitör ve dedektörler arasında mesafenin altında kalan, 4cm derine uzanan muz şeklinde korteks alanındaki aktivite hakkında doğrudan bilgi sağlar.

fNIRS’da alınan ölçüm temel olarak Oksihemoglobin (HbO_2) ve indirgenmiş formu deoksi hemoglobin (Hb), ışığın özgül dalga boylarında farklı emilim spektrumları ortaya çıkarmasına dayanmaktadır (Franceschini ve Baos, 2004). Beer-Lambert yasasına göre, beyin dokusunda absorbe olan ışığın emilim miktarı ile HbO_2 ve Hb seviyeleri hesaplanabilir. Dolayısıyla bu veriler, beyin dokusu oksijenlenmesinin-metabolizmasının in- vivo belirteci olarak kullanılabilir. Diğer işlevsel görüntüleme yöntemlerine kıyasla ucuz ve kolay uygulanabilir olması önemli avantajlarından. Ayrıca fNIRS, işlevsel manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve pozitron emisyon tomografi (PET) gibi diğer işlevsel görüntüleme yöntemlerinden farklı olarak, daha uzun süre kayıt alabilme imkanı sağlamaktadır. Denek oturur pozisyondayken başına üzerinde optolar bulunan bir kep giydirilerek bilgisayarda çeşitli bilişsel testler uygulanmakta ve bu sırada korteks aktivitesinin kaydı alınmaktadır. fNIRS sırasında deneklerin radyasyona maruz kalması söz konusu değildir. Tez

sırasında fNIRS ölçümü bir çalışma belleği testi olan N-geri testi esnasında uygulanmıştır. N-geri testi deneklerin ekranda gösterilen harfin, bundan ‘N kere’ önce gösterilmiş harfle eşleşmesi halinde tepki vermesi esasına dayalı bir nörobilişsel testtir. Bu test halihazırda Ankara Üniversitesi Beyin Araştırmaları Araştırma ve Uygulama Merkezinde bulunan E-Prime Professional 2.0 yazılımı vasıtasıyla elektronik ortama uyarlanmış ve fNIRS ölçümü sırasında uygulanmıştır.

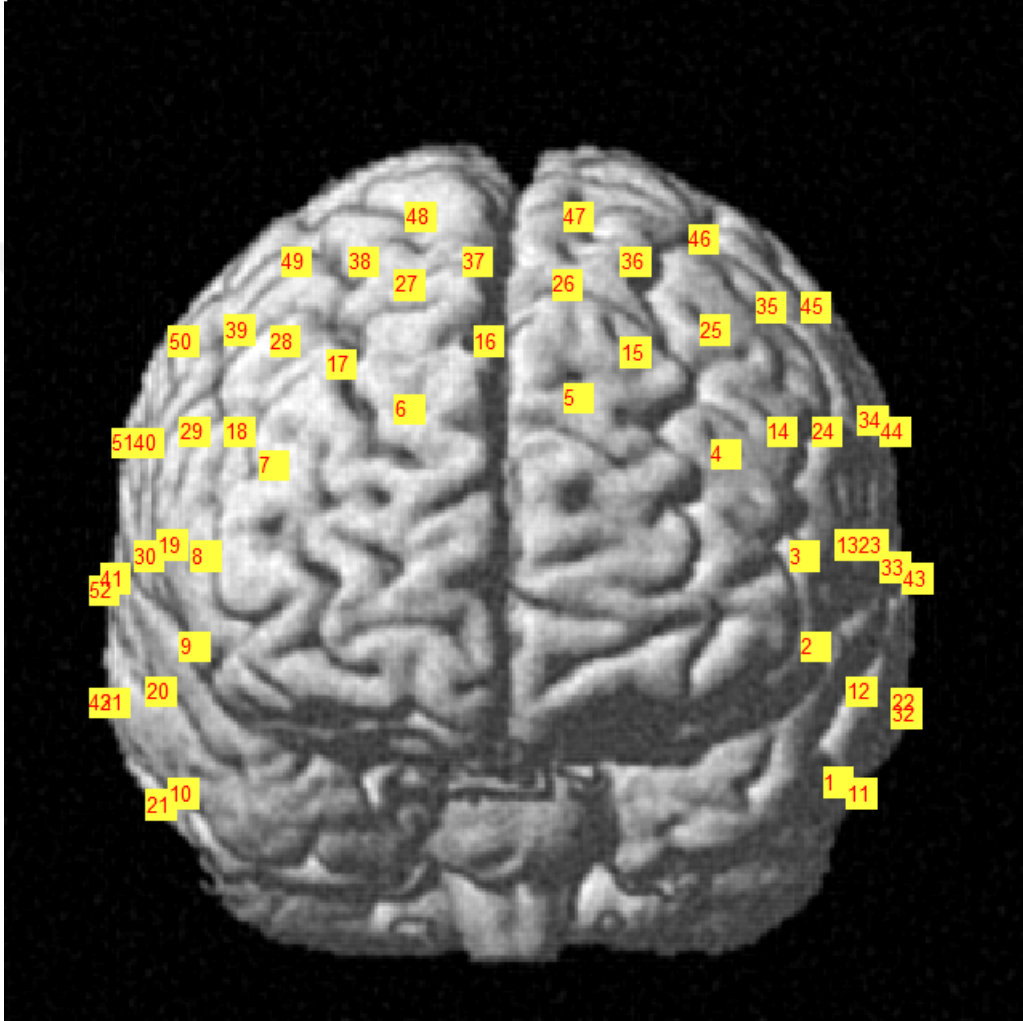
fNIRS çekimi sırasında her denekte 16 numaralı optod uluslararası 10-20 sistemine göre Fz elektrodunun 1 cm aşağısında kalacak şekilde ve 38 numaralı optod, C3 elektrodunun 36 numaralı optod ise C4 elektrodunun 1 cm aşağısına gelecek şekilde kep yerleşimi yapılmıştır. Uluslararası 10-20 EEG sistemine göre ölçüm alınan kanalların lokalizasyonu Şekil 3.3.2’de sunulmuştur.



Şekil 3.3.2 Optodların Uluslararası 10-20 EEG Sistemine Göre Yerleşimi

Saçlı deri üzerinde yer alan bu kanalların yaklaşık olarak hangi kortikal alana karşılık geldiğini hesaplamak için bir manyetik alan oluşturularak 3x11’lik optod düzeninde yer alan her kanalın üç boyutlu uzayda nazyon ve inion

noktalarına göre koordinatları belirlenmiştir. Bu şekilde her katılımcı için oluşturulan üç boyutlu dijital dosya NIRS-SPM Toolbox modülünde yer alan standart Montreal Nöroloji Enstitüsü (MNI) şablonu üzerine uzaysal olarak bindirilmiştir (Singh ve ark., 2005). (Şekil 3.3.3)



Şekil 3.3.3 Kanalların karşılık geldiği kortikal alanların görüntüsü

Daha sonra elde edilen koordinatların Talairach atlasına göre hangi Brodman alanına karşılık geldiği belirlenmiştir. Eğer bir alan birden fazla Brodman alanına karşılık geliyorsa alanın kapsadığı Brodman alanlarının nisbi yüzdesi

de ayrıca hesaplanmıştır. Bu hesaplamalara göre ölçüm kanalları ve yaklaşık olarak karşılık geldikleri Brodman alanları Tablo 3.3.1’de sunulmuştur.

Tablo 3.3.1 Kanalların Talairach atlasına göre karşılık geldikleri Brodman alanları

Kanal	Karşılık Geldiği Brodman Alanı	Nisbi Yüzdesi
Kanal 1	21: Orta temporal girus	0.78358
Kanal 2	47: Inferior prefrontal girus	0.9701
Kanal 3	46: Dorsolateral prefrontal korteks	0.72852
Kanal 4	10: Frontopolar alan	0.63158
Kanal 5	9: Dorsolateral prefrontal korteks	0.67568
Kanal 6	9: Dorsolateral prefrontal korteks	0.68421
Kanal 7	10: Frontopolar alan	0.74236
Kanal 8	46: Dorsolateral prefrontal korteks	0.75261
Kanal 9	47: Inferior prefrontal gyrus	0.99322
Kanal 10	21: Orta temporal girus	0.79412
Kanal 11	20 - Inferior temporal girus	0.64311
Kanal 12	21: Orta temporal girus	0.84561
Kanal 13	45: Broca Alanı	0.73016
Kanal 14	46: Dorsolateral prefrontal korteks	0.71984

Kanal 15	9: Dorsolateral prefrontal korteks	0.38839
Kanal 16	9: Dorsolateral prefrontal korteks	0.24696
Kanal 17	9: Dorsolateral prefrontal korteks	0.55251
Kanal 18	46: Dorsolateral prefrontal korteks	0.6749
Kanal 19	45: Broca Alanı	0.76358
Kanal 20	21: Orta temporal girus	0.69686
Kanal 21	20 - Inferior temporal girus	0.66784
Kanal 22	21: Orta temporal girus	0.91475
Kanal 23	6: Premotor korteks	0.38462
Kanal 24	9: Dorsolateral prefrontal korteks	0.72318
Kanal 25	9: Dorsolateral prefrontal korteks	0.053333
Kanal 26	6: Premotor korteks	0.18491
Kanal 27	6: Premotor korteks	0.18182
Kanal 28	9: Dorsolateral prefrontal korteks	0.14414
Kanal 29	9: Dorsolateral prefrontal korteks	0.56491
Kanal 30	44: Pars operkularis	0.48366
Kanal 31	21: Orta temporal girus	0.89226
Kanal 32	21: Orta temporal girus	0.69745
Kanal 33	22: Superior temporal girus	0.43533
Kanal 34	6: Premotor korteks	0.84932
Kanal 35	6: Premotor korteks	0.45528

Kanal 36	6: Premotor korteks	0.68702
Kanal 37	6: Premotor korteks	0.7457
Kanal 38	6: Premotor korteks	0.63333
Kanal 39	6: Premotor korteks	0.13655
Kanal 40	6: Premotor korteks	0.56842
Kanal 41	22: Superior temporal girus	0.50323
Kanal 42	21: Orta temporal girus	0.66772
Kanal 43	22: Superior temporal girus	0.4434
Kanal 44	6: Premotor korteks	0.21451
Kanal 45	6: Premotor korteks	0.74219
Kanal 46	6: Premotor korteks	0.97857
Kanal 47	6: Premotor korteks	1
Kanal 48	6: Premotor korteks	1
Kanal 49	6: Premotor korteks	0.84477
Kanal 50	6: Premotor korteks	0.904
Kanal 51	6: Premotor korteks	0.51125
Kanal 52	22: Superior temporal girus	0.50926

3.4 Kanda Klozapin ve N-desmetilklozapin Kantitatif Tayini

Klozapin ve N-desmetilklozapin analizleri HP 1100 serisi Yüksek Basıncılı Sıvı Kromatografisi) cihazı ile (HPLC-UV) ile gerçekleştirilmiştir. Analiz süresine kadar -80 °C'de muhafaza edilen plazma numuneleri oda ısısına getirildikten

sonra hekzan: izoamil alkol (95: 5), NaOH ve HCl ile muamele edilerek sıvı – sıvı ekstraksiyon yöntemiyle plazmada proteinlere bağlı halde bulunan klozapin ve N- desmetilklozapin ayrışması sağlanmıştır. (Rosland ve ark., 2007).

Klozapin için 10, 25, 50, 100, 200, 300, 500 ve 1000 ng/ml ve N-desmetilklozapin için 20, 50, 100, 200, 400, 600, 1000, 2000 ng/ml olacak şekilde standart solüsyonlar Agilent 1100 HPLC-UV cihazında kromatografa verilmiş ve klozapin ve N-desmetilklozapin için kalibrasyon eğrileri çizilmiştir. 220 nm maksimum absorbansın sağlandığı optimum koşullarda klozapin ve N-desmetilklozapin düzeyleri ölçülmüştür. Yöntemin güvenilirliğini test etmek amacıyla gün içi, günler arası ölçümler yapılarak yöntemin özgünlüğü, seçiciliği, doğruluğu, kesinliği, doğrusallığı ve geri kazanımı test edilmiştir.

3.5 Genetik Farklılıkların Analizi

Hastalardan alınan 10 ml periferik kandan klozapin ve N-desmetil düzey tayini için 2500g'de 20 dakika santrifüj edilerek plazma ayrılmıştır. Ardında hemen altında bulunan buffy coat'tan 500 µl alınarak yüksek tuz metodu ile genomik DNA izolasyonu yapılmış ve genotipleme analizlerine kadar -80°C'de bekletilmiştir.

Hedeflenen gen bölgelerinin çoğaltılmasında polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) kullanılmıştır. PZR, genom üzerinde spesifik olarak çoğaltılmak istenen gen bölgesinin, yüksek sıcaklıkta çalışan bakteriden elde edilen Taq enzimi ile bir tüp içerisinde çoğaltılmasına olanak sağlayan bir yöntemdir. Temel bileşenleri genomik DNA, primerler, Taq DNA polimeraz, deoksinükleotit trifosfatlar, enzim tamponu ve sudur (Sharma ve ark., 2002).

Toplamda 3 basamaklı olan PZR’de ilk aşamada 2 DNA ipliği birbirinden ayrılır, ikinci aşamada primerler hedeflenen gen bölgesini içerisine alan spesifik bölgeye bağlanır, üçüncü aşamada ise Taq DNA polimeraz hedeflenen gen bölgesini çoğaltır. Söz konusu üç basamaklı döngü çoğaltılacak olan gen bölgesine göre 30 veya 35 kere Thermal Cycler cihaz içerisinde tekrar edilerek hedeflenen gen bölgesi elde edilir.

Araştırılması hedeflenen 5-HT2A rs6311 ve rs6313 polimorfizmleri ile muskarinik reseptör C267A polimorfizmine ait PZR koşulları, primerler ile analiz sonucunda elde edilen PZR ürünlerine ait baz çifti uzunlukları Tablo 3.5.1’de verilmiştir.

Tablo 3.5.1 5-HT2A rs6311 ve rs6313 polimorfizmleri ile muskarinik reseptör (CHRM1) C267A polimorfizminin PZR koşulları.

Gen bölgesi	Forward ve Reverse Primerler	PCR Aşama	Sıcaklık	Süre	Döngü	PZR ürünü baz çifti uzunluğu
5-HT2A -1438 A>G rs6311 (Collier ve ark., 2007)	F:5'-AAGCTGCAAGGTAGCAACAGC-3' R:5'-AACCAACTTATTCCTACCAC-3'	Başlangıç denatürasyonu	95° C	10 dak	1	468 bç
		Denatürasyon	95° C	45 sn	35	
		Primerlerin bağlanması	58° C	45 sn		
		Uzama	72° C	1 dak		
		Son uzama	72° C	5 dak	1	
5-HT2A 102 T>C rs6313 (Inayama ve ark.,	F:5'-TCTGCTACAAGTTCTGGCTT-3' R:5'-CTGCAGCTTTTCTCTAGGG -3'	Başlangıç denatürasyonu	95° C	10 dak	1	342 bç
		Denatürasyon	95° C	30 sn	35	
		Primerlerin bağlanması	62° C	45 sn		

1996)		Uzama	72° C	45 sn		
		Son uzama	72° C	5 dak	1	
CHRM1 267 C>A rs 2067477	5'-CACGTACCTGCTCATTGG-3' 5'-ATGCAGGAGAGGGGACTA-3'	Başlangıç denatürasyonu	94° C	3 dak	1	125 bç
		Denatürasyon	94° C	30 sn	35	
		Primerlerin bağlanması	59° C	30 sn		
		Uzama	72° C	45 sec		
		Son uzama	72° C	5 dak	1	

Elde edilen gen bölgeleri üzerinde yaklaşık olarak 5 – 10 baz büyüklüğündeki özel bölgeleri tanıyarak DNA'yı parçalara ayıran restriksiyon enzimleri, ona ait uygun tampon ve sıcaklıkta gerçekleştirilen analiz sonucunda elde edilen parçaların uzunluklarına göre genotipleme yapılmıştır. Tablo 3.5.2'de 5-HT2A ve muskarinik 1 reseptör polimorfizmlerini belirlemek amacıyla kullanılan restriksiyon enzimleri, çalışma sıcaklıkları, enzim kesim ürünleri ve genotip sonuçları yer almaktadır.

Tablo 3.5.2 5-HT2A rs6311, rs6313 ve CHRM1 rs2067477 polimorfizmi restriksiyon enzimleri ve genotiplerine ait kesim ürünleri sonucunda ortaya çıkan DNA parçası uzunlukları

Gen bölgesi	Enzim	Sıcaklık/ Süre	Kesim Ürünü	Genotip
5-HT2A -1438 A>G rs6311 (Collier ve ark., 2007)	Msp I	37 °C/ gece boyu	468 bç	AA
			468 – 244 – 224 bç	AG
			244 – 224 bç	GG
5-HT2A 102 T>C rs6313 (Inayama ve ark., 1996)	Msp I	37 °C/ gece boyu	342 bç	TT
			342 – 216 – 126 bç	TC
			216 – 126 bç	CC

CHRM1 267 C>A rs 2067477	Hae III	37 °C/ gece boyu	125 bç	CC
			125 – 83 – 42 bç	CA
			83 – 42 bç	AA

3.6 İstatistiksel Analiz

Verilerin elektronik ortama aktarılmasını takiben önce olgular için tanımlayıcı istatistikler kullanılarak sosyo-demografik bilgiler, bilişsel veriler ve genetik polimorfizmlere ait veriler tanımlanmıştır.

Klozapin kan düzeylerinin hesabında plazma klozapin düzeyi (PClz)'ne etki eden ekstrensek faktör son klozapin dozunun alınma zamanıyla kan örneği alınması arasında geçen süre olduğu (Tclz-kan) için buna göre düzeltme yapılmıştır. Bu düzeltme yapılırken PClz'nin bağımlı değişken, klozapin dozu, günde tüketilen sigara miktarı ve günde tüketilen kafein miktarının bağımsız değişkenler olarak analize dahil edildiği regresyon analizi gerçekleştirilmiştir. Bu değişkenlerden oluşan bir modelin PClz'yi öngörmeye etkili olduğu saptanmıştır (F=7.27, p<0.001, R2=0.43). Daha sonra bu analizde Tclz- kan değişkeninin PClz'yi öngörmeye yine etkili olduğu görülmüştür (B=-36.43, SE=14.01, β=-0.367, p=0.013).

Buna göre düzeltilmiş PClz (Cor-PClz) şu formüle göre hesaplanmıştır:

$$\text{Cor-PClz} = \text{PClz} + (0.367 \times \text{Tclz-kan})$$

Sonraki analizlerde bu formülle hesaplanan düzeltilmiş değerler kullanılmıştır.

Cor-PClz değerleriyle YBOCS toplam puanı arasındaki ilişki spearman korelasyon katsayısı hesaplanarak araştırılmıştır. Daha sonra örneklem OK

belirtisi olan ve olmayanlar olmak üzere ikiye ayrılarak bu iki grup arasında Cor-PCl_z değerleri bağımsız örneklem T-testiyle karşılaştırılmıştır.

5-HT_{2A} rs6311 ve 5-HT_{2A} rs6313 polimorfizmleriyle OK belirtilerin ilişkisi, polimorfizm grupları arasında YBOCS puanının Kruskal Wallis testiyle karşılaştırılması yöntemiyle araştırılmıştır. Daha sonra 5-HT_{2A} rs6311 ve 5-HT_{2A} rs6313 polimorfizm grup aidiyeti ve OK belirtisi olup olmamak değişkeni arasındaki ilişki Ki Kare testiyle incelenmiştir.

OK belirtisi olma ve olmama yönünden grup aidiyeti üzerinde Cor-PCl_z düzeyi ve serotonin reseptörlerine ait genetik polimorfizmlerin ağırlıklı etkisini araştırmak üzere obsesif belirtisi olma ve olmama değişkeninin bağımlı, Cor-PCl_z düzeyi, 5-HT_{2A} (rs6311) ve 5HT_{2a} (rs6313) polimorfizm gruplarının bağımsız değişkenler olarak ele alındığı lojistik regresyon analizi yürütülmüştür.

Daha sonra Cor-PCl_z değerleriyle bilişsel işlevler arasındaki ilişkiyi araştırmak için ACT, SBST, SA ve N-Geri testlerinin çıktılarıyla Cor-PCl_z değerleri arasında normal dağılan değişkenler için Pearson, normal dışı dağılım gösteren değişkenler için Spearman korelasyon katsayıları hesaplanmıştır. Çok sayıda korelasyon analizi yapıldığı için çoklu analizden kaynaklanabilecek Tip-1 hata olasılığını ortadan kaldırmak için Bonferroni düzeltmesi yapılmıştır. Eğitim düzeyi teorik olarak bilişsel işlev performansı ile Cor-PCl_z değerleri arasındaki ilişkiyi gölgeleyebileceği için parsiyel korelasyon analizi sonuçları eğitim bakımından kontrol edilmiştir.

M1, 5-HT_{2A} rs6311 ve 5-HT_{2A} rs6313 polimorfizmleriyle bilişsel işlevlerin ilişkisi araştırılırken örneklem polimorfizm gruplarına göre bölünmüştür. M1

polimorfizmine göre örneklem wild type olan ve olmayanlar (heterozigot ve mutant olanlar) olmak üzere iki gruba ayrılmış ve bu gruplar arasında bilişsel işlev performans puanları dağılımının normal ya da normal dışı olmasına göre bağımsız örneklem T-testi ya da Mann-Whitney U testiyle karşılaştırılmıştır. 5-HT2A rs6311 ve 5-HT2A rs6313 polimorfizmlerine göre ise örneklem 3 gruba ayrılmıştır (rs6311 polimorfizmi için; AA, AG ve GG; rs6313 polimorfizmi için ise TT, TC ve CC grupları). Bu gruplar arasında bilişsel işlev performans puanları dağılımının normal ya da normal dışı olmasına göre Tek yönlü ANOVA testi ya da Kruskal Wallis testiyle karşılaştırılmıştır. Her 3 gen içinde polimorfizm grupları arasında eğitim düzeyi karşılaştırılmış ve farksız bulunmuş olduğu için polimorfizm grupları ve bilişsel işlev performansı arasındaki ilişki incelenirken eğitim değişkeni ara değişken olarak istatistiksel analizlere dahil edilmemiştir.

M1 reseptör polimorfizmine göre wild type olan ve olmayan olgular arasında 1-Geri ve 2-Geri görevleri sırasında 52 kanalda ortaya çıkan korteks aktivitesinin farklı olup olmadığını anlamak için 2 ['Grup' (M1-Wild type ve M1-Wild type olmayan)] x 2 ['Koşul' (1-Geri ve 2-Geri)] x 52 'Kanal' karışık desen ANOVA testi yürütülmüştür.

5-HT2A rs6311 polimorfizmine göre AA, AG ve GG polimorfizm grupları arasında 1-Geri ve 2-Geri görevleri sırasında 52 kanalda ortaya çıkan korteks aktivitesinin farklı olup olmadığını anlamak için 3 ['Grup' (AA, AG ve GG)] x 2 ['Koşul' (1-Geri ve 2-Geri)] x 52 'Kanal' karışık desen ANOVA testi yürütülmüştür.

5-HT2A rs6313 polimorfizmine göre TT, TC ve CC polimorfizm grupları arasında 1-Geri ve 2-Geri görevleri sırasında 52 kanalda ortaya çıkan korteks aktivitesinin farklı olup olmadığını anlamak için 3 ['Grup' (TT, TC ve CC)] x

2 ['Koşul' (1-Geri ve 2-Geri)] x 52 'Kanal' karışık desen ANOVA testi yürütülmüştür.

Her 3 karışık desen ANOVA testinin post-hoc incelemelerinde çoklu analizlerden kaynaklanması muhtemel Tip-1 Hata olasılığını ortadan kaldırmak için Bonferroni düzeltmesi uygulanmıştır.

Cor-PC1z ile 1-Geri ve 2-Geri görevleri sırasında ortaya çıkan kortikal aktivite düzeyleri arasındaki ilişkiler Spearman korelasyon katsayıları hesaplanarak araştırılmıştır.



4. BULGULAR

4.1 Örneklemin Sosyo-Demografik ve Klinik Özelliklerinin Tanımlanması

Örnekleminizin ortalama yaşı 40.42 ± 10.88 idi Cinsiyet bakımından örnekleminizde 18 (%36) kadın 32 (%64) erkek bulunmaktaydı. Ortalama eğitim düzeyi 11.54 ± 3.73 yıldır. Medeni durumlarına bakıldığında 3 (%6) kişi boşanmış, 13 kişi (%26) evli ve 34 (%68) kişi bekar. 15 kişinin tanı almış ek tıbbi hastalığı vardı (2 kişide gastrit, 1 kişide psöriyazis ve gastrit, 5 kişide tip 2 diyabet, 1 kişide tip 2 diyabet ve hipertansiyon, 1 kişide diyabet ve hipotiroidi, 1 kişide ritim bozukluğu, 1 kişide demir eksikliği anemisi, 1 kişide hipotiroidi, ve 1 kişide hiperlipidemi ve 1 kişide hiperkolesterolemi). 26 kişi klozapin dışında ek ilaç kullanmaktaydı (1 kişi venlafaksin 225 mg/gün, Olguların ortalama beden kitlesi 27.25 (SD:5.98 Min:17.36 Max: 46.40) bulunmuştur. Sigara ve kahve tüketimine göre örneklemin özellikleri Tablo 4.1.1’de sunulmuştur.

Tablo 4.1.1 Sigara ve kahve tüketimine göre örneklemin özellikleri

	0-7 adet/gün	7-12 adet/gün	12 adetten daha fazla
Sigara	31 (62)	3 (6)	16 (32)
	0,4 mg/günden az	0,4-1 mg/gün	1 mg/günden çok
Kafein miktarı	11 (%22)	39 (%78)	0 (%0)

26 kişi klozapin dışında ek ilaç kullanmaktaydı. Olguların kullandıkları ilaçlar Tablo 4.1.2’de sunulmuştur.

Tablo 4.1.2 Olguların klozapin dışında kullandığı ilaçlar

Kullanılan İlaçlar
venlafaksin 225 mg/gün
sitalopram 40 mg/gün, metformin 2000 mg/gün, levotiroksin 75mcg/gün
sertralin 50 mg/gün
sertralin 50 mg/gün
sertralin 100 mg/gün
propranalol 60 mg/gün
propranalol 40 mg/gün
paroksetin 40 mg/gün
paroksetin 20 mg/gün
paroksetin 20 mg/gün
omeprazol 40 mg/gün
modiodal 200 mg/gün, sertralin 50 mg/gün
metformin 2000 mg/gün, rosuvastatin 10 mg/gün
metformin 2000 mg/gün, insülin
metformin 1000 mg/gün
metformin 1000
insülin/saksagliptin 5 mg/metformin 1000
İnsülin/ metformin 500
fluoksetin 20 mg/gün
fluoksetin 20 mg/gün
ferro glisin sülfat 225 mg/gün
levotiroksin 50 mcg/gün
essitalopram 20 mg/gün
essitalopram 10 mg/gün
essitalopram 10 mg/gün
atorvastatin 10 mg/gün

4.2 Klinik ve Bilişsel Özelliklerin Tanımlanması

Tez çalışmasının örnekleme en az 2 aydır klozapin kullanan olgulardan oluşturulmuştur. Olguların ortalama epizod sayısı 3 ± 1.2 olarak bulunmuştur. Olgulara, YBOCS, SA, ACT ve SBST testleri uygulanmıştır.

Antipsikotik olarak klozapin monoterapisi alan örneklemimizde OK belirtisi olan(YBOCS puanı bir ve üzerinde olan) 30 (%60) kişi, obsesif-kompulsif belirtisi olmayan (YBOCS puanı sıfır olan) 20 (%40) kişi olduğu görülmüştür. Tüm örneklemde YBOCS ortalama puanı: 9.74 (SD: 10.9 Min:0 Max: 47) olarak bulunmuştur. Buna ek olarak obsesif belirtisi olan olgularda (N=30) ise YBOCS ortalama puanı 16.23 (SD: 9.59 Min:2 Max:47) olarak hesaplanmıştır.

SA testi kategorik ve kelime akıcılığı olarak değerlendirilmiş; kategorik akıcılık ortalama puanı:12.66 (SD:4.14 Min: 3 Max: 21) kelime akıcılığı ortalama puanı: 24.92 (SD: 11.83 Min:5 Max 55) olarak bulunmuştur.

ACT testi 0-3-9-18 sn puanları ve toplam puan olarak değerlendirilmiştir. Olguların ACT 0. sn ortalama puanı: 14.72±0.73, ACT 3. sn ortalama puanı: 10.40±3.94, ACT 9. sn ortalama puanı: 7.96±3.36, ACT 18. sn ortalama puanı: 5.62±4.07 ve ACT Toplam puanı: 38.52±9.61 olarak hesaplanmıştır.

SBST'de anlık bellek, öğrenme puanı ve uzun süreli bellek alt ölçekleri kullanıldı. Olgularda anlık bellek ortalama puanı: 4.60 (SD: 1.77 Min:1 Max: 10), öğrenme puanı ortalaması: 88.92 (SD:27,87 Min:26 Max:150) ve uzun süreli bellek ortalama puanı: 7,82 (SD: 3,72 Min: 1 Max:15) olarak bulunmuştur.

N- geri testlerinin değerlendirilmesinde ise doğru pozitif, doğru negatif, yanlış pozitif, yanlış negatif cevap sayıları üzerinden doğru vuru (hit ratio) ve yanlış alarm (false alarm) oranları hesaplanmış. Ardından doğru vuru ve yanlış alarm oranları için z skorları ve dprime değerleri bulunmuştur.

Doğru vuru oranı=Doğru pozitif / (Doğru pozitif +Yanlış negatif)

Yanlış alarm oranı= Yanlış pozitif/ (Yanlış pozitif+Doğru negatif)

dprime değeri ise doğru vuru ve yanlış alarm z skorlarının farkı alınarak hesaplanmaktadır. Tüm bu hesaplamalar her bir olgu için ve de 1- Geri ile 2- Geri testleri için ayrı ayrı yapılmıştır. 1-Geri testi için ortalama doğru vuru oranı:0,71 (SD:0,15 Min:0,41 Max:0,95); yanlış alarm oranı: 0,06 (SD: 0,04 Min: 0,02 Max:0,21) olarak bulunurken 2- Geri testi için: ortalama doğru vuru oranı: 0,41 (SD:0,21 Min:0,14 Max:0,95); yanlış alarm oranı: 0,07 (SD: 0,06 Min: 0,02 Max:0,27) olarak bulunmuştur.

4.3 Genetik Analizler

Olguların Muskarinik 1 (M1), Serotonin (5-HT2A) reseptör polimorfizmleri bakımından değerlendirme sonuçları Tablo 4.3.1’de sunulmuştur.

Tablo 4.3.1 M1, 5-HT2A rs6311 ve 5-HT2A rs6313 polimorfizmleri bakımından örneklemin incelenmesi

	Wild Type	Homozigot	Mutant
M1	39 (%78)	10 (%20)	1 (%2)
	AA	AG	GG
5-HT2A (rs6311)	13(%26)	27 (%54)	10 (%20)
	TT	TC	CC
5-HT2A (rs6313)	15 (%30)	23 (%46)	12 (%24)

4.4 İlaç Kullanımına İlişkin Parametreler

Olguların tamamı klozapin antipsikotik monoterapisi altındadır. Klozapin kullanımıyla ilişkili parametreler Tablo 4.4.1’de sunulmuştur:

Tablo 4.4.1: Klozapin kullanımıyla ilişkili parametreler

Ortalama Klozapin dozu = 342 ± 178.03 mg.

Ortalama PCl_z = 602.76 ± 337.54 µgr/lt,

Ortalama Cor-PCl_z = 606.41 ± 336.94 µgr/lt,

Ortalama N-desmetilklozapin düzeyi (PdmCl_z) = 217.37 ± 122.18

PCl_z/PdmCl_z oranı = 3.07 ± 2.02

4.5 Plazma Klozapin ve N-desmetilklozapin Konsantrasyonlarıyla Obsesif Kompulsif Belirtilerin İlişkisi

Cor-PCl_z değerleriyle YBOCS toplam puanı arasında bir bağıntı olup olmadığını araştırmak için yürütülen Spearman korelasyon analizinde bu iki değişken arasında herhangi bir bağıntı bulunmamıştır ($r=0.178$, $p=0.22$).

Daha sonra tüm örneklem OK belirtisi olan (N=30) ve olmayanlar (N=20) olarak ikiye ayrılmış ve bu iki grup arasında Cor-PCl_z düzeyleri karşılaştırılmıştır. Buna göre OK belirtisi olan olguların Cor-PCl_z düzeyi (694.322 ± 367.19), olmayanlara göre (474.55 ± 237.68 µgr/lt) daha yüksek bulunmuştur ($T=2.36$, $p=0.022$).

PdmClz ile YBOCS toplam puanı arasında bir ilişki bulunmamıştır ($r=0.103$, $p=0.48$). OK belirtisi olan ($N=30$) ve olmayan ($N=20$) gruplar arasında PdmClz arasında bir fark bulunmamıştır [obsesif belirtisi olan ve olmayan gruplarda plazma N-desmetilklozapin düzeyi sırasıyla 237.57 ± 138.63 ve 187.05 ± 86.88 ($T=1.45$, $p=0.154$)].

4.6 5-HT2A rs6311 ve 5-HT2A rs6313 Polimorfizmleriyle Obsesif Kompulsif Belirtilerin İlişkisi

5-HT2A rs6311 polimorfizm grupları arasında YBOCS toplam puanlarının karşılaştırılabilir düzeyde olduğu görülmüştür ($X^2=1.85$ $p=3.96$). Benzer olarak 5-HT2A rs6313 polimorfizm gruplarının YBOCS toplam puanı bakımından fark göstermediği bulunmuştur ($X^2=0.52$ $p=0.77$).

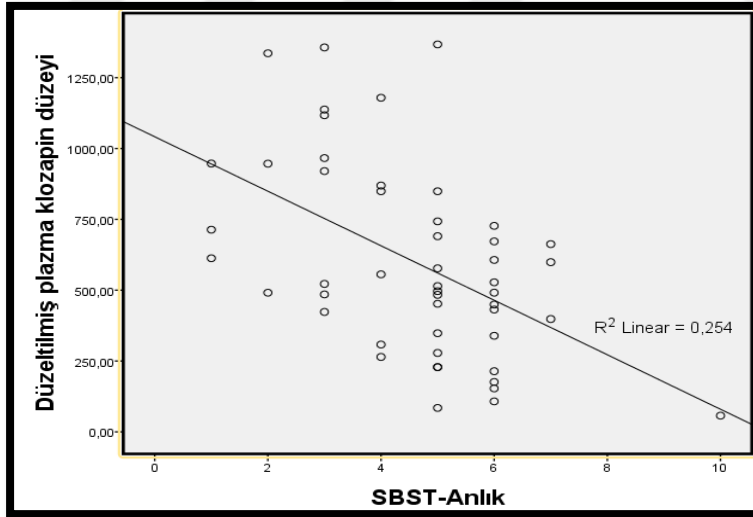
Daha sonra 5-HT2A rs6311 polimorfizmi üzerinde OK belirtisi olup olmama değişkeninin dağılımını incelemek üzere yapılan ki-kare testinde polimorfizm gruplarının OK belirti varlığı bakımından fark göstermediği bulunmuştur ($X^2=1.55$ $p=0.46$). Benzer olarak 5-HT2A rs6313 polimorfizm grupları da OK belirti varlığı bakımından farksız bulunmuştur ($X^2=1.09$ $p=0.58$).

Son olarak OK belirtisi olma ve olmama değişkeninin bağımlı, Cor-PClz düzeyi, 5-HT2A rs6311 ve 5-HT2A rs6313 polimorfizm gruplarının bağımsız değişkenler olarak ele alındığı lojistik regresyon analizinde bu değişkenlerden oluşan bir modelin OK belirtisi olup olmamasını yordamada anlamlı olduğu ($X^2=9.76$, $p=0.021$) görülmüştür. Cor-PClz değerinin grup aidiyetini belirlemede anlamlı derecede etkisinin olduğu ($B=0.002$, $SE=0.001$, $p=0.039$), 5-HT2A rs6311 polimorfizminin etkisinin ise anlamlılık sınırında olduğu ($B=1,642$, $SE=0.832$, $p=0.062$) öte yandan 5-HT2A rs6313 polimorfizm grup aidiyetinin ise OK belirtisi olup olmama grup aidiyeti üzerine etkisiz olduğu görülmüştür.

4.7 Plazma Klozapin Konsantrasyonunun Bilişsel İşlevlerle İlişkisi

Cor-PCl_z ile ACT, SBST, SA, SA-kategorik ve N-Geri testi çıktıları arasındaki ilişkiler incelendiği zaman Bonferroni düzeltmesi sonrasında Cor-PCl_z ile yalnızca SBST-anlık puanları arasında ters bir korelasyon olduğu gözlenmiştir ($r=-0.49$, $p<0.001$) (Şekil 4.7.1). Cor-PCl_z ile diğer bilişsel işlev performans çıktıları arasında herhangi bir bağıntı saptanmamıştır.

Benzer olarak PdmCl_z ile bilişsel işlev çıktıları arasındaki korelasyonlar incelendiği zaman yine PdmCl_z değeriyle SBST-anlık değerleri arasında ters korelasyon olduğu görülmüştür ($r=-0.33$, $p=0.018$). Diğer bilişsel işlev performanslarıyla PdmCl_z değerleri arasında herhangi bir bağıntı saptanmamıştır. PCl_z/PdmCl_z oranıyla bilişsel işlev performansları arasında ise herhangi bir ilişki bulunmamıştır.



Şekil 4.7.1 Cor-PCl_z ile SBST-anlık puan ilişkisi

4.8 M1 rs2067477 Polimorfizmiyle Bilişsel İşlevlerin İlişkisi

M1 polimorfizmine göre wild type 39 katılımcı ve wild type olmayan 11 katılımcıyla SA, SA-kategorik, ACT, SBST, N-Geri test performansları bakımından karşılaştırma sonuçları Tablo 4.8.1’de sunulmuştur.

Tablo 4.8.1. M1 rs2067477 Polimorfizmine Göre Bilişsel İşlev Performanslarının Karşılaştırması

		Wild type (N=39)	Wild type olmayan (N=11)	
SA		25.41±11.44	23.18±13.57	T=-0.54, p=0.58
SA-kategorik		12.79±4	12.18±4.81	T=-0.42, p=0.67
ACT	ACT ₀	15 (13-15)	15 (14-15)	Z=-0.91, p=0.36
	ACT ₃	12 (1-15)	11(5-14)	Z=-0.7, p=0.48
	ACT ₉	7.56±3.19	9.36±3.74	T=1.58, p=0.11
	ACT ₁₈	4 (0-14)	6 (1-13)	Z=-0.04, p=0.96
	ACT _{Toplam}	38.44±9.78	38.82±9.45	T=0.11, p=0.90
SBST	SBST _{Anlık}	5 (1-7)	4 (1-10)	Z=-0.03, p=0.97
	SBST _{Öğrenme}	89.03±24.65	88.55±38.66	T=-0.05, p=0.96
	SBST _{Uzun}	7.62±3.43	8.55±4.74	T=0.72, p=0.47
N-Geri	1-Geri _{hr}	0.77 (0.41-0.95)	0.68 (0.5-0.95)	Z=-0.34, p=0.73
	1-Geri _{ya}	0.049 (0.02-0.21)	0.081 (0.02-0.15)	Z=-0.96, p=0.33
	2-Geri _{hr}	0.41 (0.14-0.95)	0.23 (0.14-0.68)	Z=-0.77, p=0.43
	2-Geri _{ya}	0.048 (0.02-0.27)	0.048 (0.02-0.18)	Z=-0.69, p=0.48

M1 rs2067477 reseptör polimorfizmine göre wild type olan ve olmayanlar grupların N-geri test çıktılarında d-prime1 ve d-prime2 sonuçlarının karşılaştırılmasında anlamlı bir fark bulunamamıştır.

4.9 5-HT2A rs6311 ve 5-HT2A rs6313 Polimorfizmleriyle Bilişsel İşlevlerin İlişkisi

5-HT2A rs6311 polimorfizm grupları arasında bilişsel işlev performanslarının karşılaştırması Tablo 4.9.1’de sunulmuştur.

Tablo 4.9.1 5-HT2A rs6311 Polimorfizm Grupları Arasında Bilişsel İşlev Performanslarının Karşılaştırması

		AA(N=13)	AG(N=27)	GG (N=10)	
SA		24.15±13.50	25.63±11.87	24.0±10.48	F(2)=0.10, p=0.90
SA-kategorik		10.77±4.19	13.19±3.93	13.70±4.29	F(2)=1.95, p=0.15
ACT	ACT₀	15 (14-15)	15 (13-15)	15 (14-15)	X ² =0.74, p=0.69
	ACT₃	11 (5-15)	12 (1-15)	9 (5-15)	X ² =1.25, p=0.54
	ACT₉	7.77±3.83	8.07±3.32	7.90±3.21	F(2)=0.04, p=0.96
	ACT₁₈	5 (1-13)	5.5 (1-14)	2 (0-10)	X ² =5.05, p=0.08
	ACT_{Toplam}	37.23±12.01	40.04±8.99	36.10±7.85	F(2)=0.76, p=0.47
SBST	SBST_{Anlık}	5 (1-7)	4.5 (1-10)	5 (1-7)	X ² =0.04, p=0.98
	SBST_{Öğrenme}	79.62±27.39	90.41±26.12	97.0±32.47	F(2)=1.19, p=0.31
	SBST_{Uzun}	7.54±3.91	7.67±3.53	8.60±4.27	F(2)=0.27, p=0.76
N-Geri	1-Geri_{hr}	0.77 (0.59-0.95)	0.73 (0.41-0.95)	0.59 (0.41-0.77)	X ² =6.93, p=0.03*
	1-Geri_{ya}	0.048 (0.02-0.21)	0.065 (0.02-0.15)	0.048 (0.02-0.11)	X ² =0.46, p=0.79

	2-Geri_{hr}	0.41 (0.32-0.95)	0.36 (0.14-0.77)	0.32 (0.14-0.59)	$X^2=2.99, p=0.22$
	2-Geri_{ya}	0.048 (0.05-0.24)	0.048 (0.02-0.27)	0.048 (0.02-0.11)	$X^2=0.43, p=0.81$

5-HT2A rs6313 polimorfizm grupları arasında bilişsel işlev performanslarının karşılaştırması Tablo 4.9.2’de sunulmuştur.

Tablo 4.9.2 5-HT2A rs6313 Polimorfizm Grupları Arasında Bilişsel İşlev Performanslarının Karşılaştırması

		TT(N=15)	TC(N=23)	CC (N=12)	
SA		24.0±13.35	25.78±11.74	24.42±10.92	F(2)=0.11, p=0.89
SA-kategorik		11.53±4.31	13.04±4.03	13.33±4.25	F(2)=0.80, p=0.45
ACT	ACT₀	15 (14-15)	15 (13-15)	15 (14-15)	$X^2=1.54, p=0.46$
	ACT₃	12 (5-15)	11.5 (1-15)	11 (5-15)	$X^2=0.07, p=0.96$
	ACT₉	6.87±3.48	8.43±3.37	8.42±3.18	F(2)=1.13, p=0.33
	ACT₁₈	3 (1-13)	5.5 (1-14)	3 (0-10)	$X^2=2.45, p=0.29$
	ACT_{Toplam}	37.40±10.48	39.57±9.87	37.92±8.55	F(2)=0.25, p=0.77
SBST	SBST_{Anlık}	5 (3-7)	4.5 (1-10)	5 (1-7)	$X^2=0.06, p=0.97$
	SBST_{Öğrenme}	82.47±22.59	91.13±29.66	92.75±31.12	F(2)=0.58, p=0.57
	SBST_{Uzun}	6.67±3.04	8.30±3.99	8.33±3.94	F(2)=1.02, p=0.37
N-Geri	1-Geri_{hr}	0.77 (0.50-0.95)	0.73 (0.41-0.95)	0.68 (0.41-0.77)	$X^2=6.84, p=0.03^*$
	1-Geri_{ya}	0.048 (0.02- 0.21)	0.048 (0.02-0.15)	0.048 (0.02-0.11)	$X^2=0.42, p=0.81$
	2-Geri_{hr}	0.5 (0.14-0.77)	0.32 (0.14-0.95)	0.32 (0.14-0.59)	$X^2=3.43, p=0.18$
	2-Geri_{ya}	0.048 (0.02-0.24)	0.048 (0.02-0.27)	0.048 (0.02-0.11)	$X^2=0.23, p=0.89$

5-HT2A reseptör rs6311 ve rs6313 polimorfizm gruplarında N-geri test çıktılarından d-prime1 ve d-prime2 sonuçlarının karşılaştırılmasında anlamlı bir fark bulunamamıştır.

4.10 M1 rs2067477 Polimorfizmiyle N-Geri Görevi Sırasında Ortaya Çıkan Kortikal Aktivitenin İlişkisi

M1 reseptör polimorfizmine göre wild type olan ve olmayan olgular arasında 1-Geri ve 2-Geri görevleri sırasında 52 kanalda ortaya çıkan korteks aktivitesinin farklı olup olmadığını anlamak için 2 ['Grup' (M1-Wild type ve M1-Wild type olmayan)] x 2 ['Koşul' (1-Geri ve 2-Geri)] x 52 'Kanal' karışık desen ANOVA testi yürütülmüştür. Bu analizin sonuçlarına göre Grup ana etkisi anlamlı bulunmuştur [F(1)=8.43, p=0.006, $\eta^2_p=0.178$]. Yapılan post-hoc analizlerde wild type grubun wild type olmaya göre tüm deney paradigması boyunca daha yüksek aktivite gösterdiği saptanmıştır [MD=0.027 (%95CI=0.008-0.045), SE=0.009, p=0.006]. Koşul ana etkisi anlamsız bulunmuştur. Yani 1-Geri ve 2-Geri koşullarının her iki grupta tüm ilgi alanlarında ortaya çıkardığı aktivite karşılaştırılabilir düzeydedir. M1-polimorfizm grubu x koşul etkileşimi anlamlı bulunmamıştır. Grup x Koşul x Kanal etkileşimi anlamlı bulunmuştur [F(51,1)=1.41, p=0.03, $\eta^2_p=0.035$]. Bu anlamlı etkileşimin nereden kaynaklandığını anlamaya yönelik yapılan post-hoc incelemelerde grup perspektifinden baktığımızda wild type ve wild type olmayan grupların 1- Geri koşulunda 3. kanalda, 2-Geri koşulunda ise 3, 5, 9, 12, 14, 15, 23, 24, 27, 29, 30, 31, 32, 38, 40, 41, 42, 50 ve 51. kanallarda birbirinden farklı aktivite gösterdiği gözlenmiştir (Tablo 4.10.1)

Tablo 4.10.1.M1 reseptör polimorfizmine göre wild type olan ve olmayan grupların her iki çalışma koşulunda birbirinden anlamlı aktivite farkı gösterdiği kanallar.

	Kanal	BA		MD	SE	p
1-Geri	3	Sol DLPFC	WT>NWT	0.047	0.022	0.044
2-Geri	3	Sol DLPFC	WT>NWT	0.048	0.016	0.005
	5	Sol DLPFC	WT>NWT	0.083	0.020	<0.001
	9	Sağ inferior prefrontal girus	WT>NWT	0.075	0.020	0.001
	12	Sol orta temporal girus	WT>NWT	0.104	0.037	0.008
	14	Sol DLPFC	WT>NWT	0.094	0.016	<0.001
	15	Sol DLPFC	WT>NWT	0.098	0.023	<0.001
	23	Sol premotor korteks	WT>NWT	0.076	0.020	0.001
	24	Sol DLPFC	WT>NWT	0.054	0.017	0.003
	27	Sağ premotor korteks	WT>NWT	0.045	0.016	0.007
	29	Sağ DLPFC	WT>NWT	0.105	0.023	<0.001
	30	Sağ pars operkularis	WT>NWT	0.116	0.032	0.001
	31	Sağ orta temporal girus	WT>NWT	0.076	0.037	0.045
	32	Sol orta temporal girus	WT>NWT	0.090	0.037	0.019
	38	Sağ premotor korteks	WT>NWT	0.048	0.023	0.040
	40	Sağ premotor korteks, DLPFC	WT>NWT	0.129	0.022	<0.001
	41	Sağ superior temporal korteks	WT>NWT	0.084	0.038	0.032
	42	Sağ orta temporal korteks	WT>NWT	0.106	0.033	0.003
	50	Sağ premotor korteks, DLPFC	WT>NWT	0.082	0.015	<0.001
	51	Premotor korteks	WT>NWT	0.057	0.028	0.047

4.11 5-HT2A rs6311 Polimorfizmiyle N-Geri Görevi Sırasında Ortaya Çıkan Kortikal Aktivitenin İlişkisi

5-HT2A rs6311 polimorfizmine göre AA, AG ve GG polimorfizm grupları arasında 1-Geri ve 2-Geri görevleri sırasında 52 kanalda ortaya çıkan korteks aktivitesinin farklı olup olmadığını anlamak için 3 ['Grup' (AA, AG ve GG)] x 2 ['Koşul' (1-Geri ve 2-Geri)] x 52 'Kanal' karışık desen ANOVA testi yürütülmüştür. ANOVA sonuçlarına göre 'Grup', 'GrupxKosul', 'GrupxKanal' ve 'GrupxKosulxKanal' etkileşimleri anlamlı bulunmamıştır.

4.12 5-HT2A rs6311 Polimorfizmiyle N-Geri Görevi Sırasında Ortaya Çıkan Kortikal Aktivitenin İlişkisi

5-HT2A rs6313 polimorfizmine göre TT, TC ve CC polimorfizm grupları arasında 1-Geri ve 2-Geri görevleri sırasında 52 kanalda ortaya çıkan korteks aktivitesinin farklı olup olmadığını anlamak için 3 ['Grup' (TT, TC ve CC)] x 2 ['Koşul' (1-Geri ve 2-Geri)] x 52 'Kanal' karışık desen ANOVA testi yürütülmüştür. ANOVA sonuçlarına göre 'Grup', 'GrupxKosul', 'GrupxKanal' ve 'GrupxKosulxKanal' etkileşimleri anlamlı bulunmamıştır.

4.13 Plazma Klozapin ve N-desmetilklozapin Düzeyleriyle N-Geri Görevi Sırasında Ortaya Çıkan Kortikal Aktivitenin İlişkisi

Cor-PCl_z ile 1-Geri ve 2-Geri görevleri sırasında ortaya çıkan kortikal aktivite düzeyleri arasındaki ilişkiler Spearman korelasyon katsayıları hesaplanarak araştırılmıştır. Anlamlı çıkan korelasyon değerleri Tablo 4.13.1'de sunulmuştur.

Tablo 4.13.1 Düzeltilmiş plazma klozapin düzeyi ile 1-Geri ve 2-Geri görevleri sırasında ortaya çıkan kortikal aktivite düzeyleri arasındaki ilişkiler

	Kanal	BA	
1-Geri	6	DLPFC	r=-0,348 p=0,024
	22	Orta temporal girus	r=0,336 p=0,030
	27	Premotor alan	r=-0,377 p= 0,014
2-Geri	38	Premotor alan	r=0,418 p= 0,006
	48	Premotor alan	r=0,359 p= 0,020
	49	Premotor alan	r= 488 p=0,001

5. TARTIŞMA

Klozapin özellikle dirençli şizofreni tedavisinde halen ilk sıra tedavi yöntemidir. Endüstri destekli olmayan pek çok araştırma (CATIE ve CUtLASS)'ın yanı sıra Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) Psikofarmakoloji Bölümü'nün yayınladığı deklerasyonda (Tandon ve ark., 2008) da klozapinin diğer tüm antipsikotiklerden daha etkili olduğu bildirilmektedir. Bunun yanında klozapinin kullanımını kısıtlayan pek çok yan etki bulunmaktadır. Belki de bu yan etkiler nedeniyle DSÖ bildirgesinde klozapin kullanması gereken olguların yarısından azının bu tedaviye erişebildiğine değinilmiştir. Bu tez çalışmasının amacı klozapin yan etkilerinden hastanın psikiyatrik durumunu, tedavi uyumunu etkileyen ve ortaya çıkış mekanizmaları konusunda göreceli olarak az veri bulunan, (i) obsesif kompulsif belirtiler ve (ii) bilişsel işlev bozukluğu ile ilişkili olabilecek genetik ve biyokimyasal faktörleri araştırmaktır. Daha özgül olmak gerekirse, M1 polimorfizmi, 5-HT-2A rs 6311 ve rs 6313 polimorfizmleri ile plazma klozapin, plazma N-desmetil klozapin düzeyleri ve klozapin/ N-desmetilklozapin oranının çalışmada sonuç ölçütü olarak belirlenen çeşitli bilişsel işlev performansları ve N-geri görevi sırasındaki korteks aktivitesine etkisi incelenmiştir.

Bu çalışmada klozapin kullanan olgularda Cor-PCl_z değerleriyle OK belirtiler arasındaki ilişki (i) obsesif-kompulsif belirti varlığı (ii) YBOCS toplam puanı üzerinden değerlendirilmiştir. Cor-PCl_z ile YBOCS toplam puanı arasında bir bağıntı bulunmamıştır. Ancak tüm örneklem OK belirtisi olan ve olmayanlar olarak ikiye ayrıldığında OK belirtisi olan olguların Cor-PCl_z düzeyi olmayanlara göre daha yüksek bulunmuştur. OK belirtisi olan grupta olmayanlara göre plazma N-desmetilklozapin düzeyi daha yüksek bulunsada bu sonuç istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır. Sonuçlarımız klozapin düzeyiyle OK belirtileri arasında orantılı bir ilişki olmasada yüksek plazma klozapin düzeyinin bir biçimde OK belirtiler bakımından önem taşıdığına işaret

etmektedir. Literatürde de Schirmbeck ve Zink (2012) klozapin tedavisi altındaki şizofreni hastalarında izlenen OK belirtilerin klozapin dozu ve plazma klozapin düzeyiyle ilişkili olduğunu belirtmişlerdir. Lin ve ark. (2006) klozapin kullanan hastalarda bu çalışmada olduğu gibi OK belirtisi olanlarda olmayanlara göre plazma klozapin düzeyini ve N-desmetilklozapin düzeyinin yüksek olduğunu saptamıştır. Bu tez çalışmasında ise OK belirtisi olan ve olmayan gruplar arasında N-desmetilklozapin düzeyi bakımından fark bulunmamış olması Tip-2 hataya işaret ediyor olabilir. Sonuç olarak bu çalışmayla beraber alan yazındaki çalışmalar beraber ele alındığında OK belirtileri ile plazma klozapin düzeyi arasında bir ilişki olduğu söylenebilir. Bunun yanı sıra OK belirtiler klozapin kullanmayan şizofreni olgularında hatta şizofreni prodromunda da görülebilmektedir. Bu nedenle plazma klozapin ve metabolitlerinin düzeyiyle OK belirtileri arasındaki ilişkiyi netleştirmek için klozapin tedavisine yeni başlanan olgularda uzunlamasına yapılacak araştırmalara gereksinim bulunmaktadır.

Serotonin reseptör polimorfizm grupları arasında YBOCS puanları bakımından bir fark bulunmamıştır. Öte yandan Cor-PCl_z düzeyi, ve 5HT_{2A} reseptör polimorfizmlerinden oluşan bir model OK belirtisi olup olmamayı öngörmüştür. Regresyon analizi OK belirtisi bakımından grup aidiyetini ön görmede Cor-PCl_z düzeyinin anlamlı etkisi olduğuna ve 5HT_{2A} rs6311 polimorfizm grup aidiyetinin önemli olabileceğine işaret etmiştir. Serotoninerjik antagonizma ikinci kuşak antipsikotiklerin yol açtığı OK belirtiler için öne çıkan mekanizmadır. İkinci kuşak antipsikotiklerde D₂ antagonizmasına göre 5-HT_{2A} antagonizması ön plandadır. 5HT_{2A}/D₂ antagonizma oranı klozapinde diğer antipsikotiklere kıyasla daha yüksektir (Kapur ve ark.,1999). Klozapinin OK belirtilere daha fazla yol açıyor olmasında güçlü 5-HT_{2A} reseptör antagonizması rol oynuyor olabilir. Öte yandan Taylor ve ark.'nın metaanaliz çalışmalarında (2013a, 2016b) 5-HT_{2A} rs6311 ve rs6313 genetik polimorfizmleri ile OKB arasındaki ilişkilendirme çalışmalarının sonuçları anlamlı bulunmuştur. Bu tez çalışmasının sonuçları ise

rs6311 polimorfizminin rs6313 polimorfizmine göre OK belirtileri bakımından daha önemli olabileceğine işaret etmektedir.

DSÖ'nün antipsikotik kullanımına ilişkin yayınladığı bildirmede dikkat çeken bir diğer husus ikinci kuşak antipsikotiklerin bilişsel işlevler üzerine etkisi konusunda yapılmış araştırmaların sonuçlarının tutarsız olduğu yönündedir. Klozapinin bilişsel işlevler üzerindeki etkisini araştıran çalışmaların sonuçları da çelişkilidir. Bazı çalışmalar klozapinin bilişsel işlevler üzerine olumlu etkisi olduğunu bildirirken (Buchanan ve ark., 1994; Meyer-Lindenberg ve ark., 1997), bazıları da çeşitli bilişsel işlevleri olumsuz etkilediğine işaret etmektedir (Goldberg ve ark., 1993). Bu çeşitliliğin sebebinin klozapin ve aktif metaboliti N-desmetilklozapin düzeylerinin kişiler arasında farklılık göstermesi olabileceği düşünülmektedir. Bu çalışmada klozapinin bilişsel fonksiyonlar üzerindeki etkisi ACT, SBST, SA ve N-Geri testleri ile incelenmiştir. Cor-PCl_z ve N-desmetilklozapin düzeyi ile bilişsel testlerden ACT, SBST, SA, SA-kategorik ve N-Geri testi çıktıları arasındaki ilişkiler incelendiği zaman Cor-PCl_z ve N-desmetil klozapin düzeyi değerleriyle yalnızca SBST-anlık puanları arasında ters bir korelasyon olduğu gözlenmiştir. Diğer test çıktıları ile arada anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. SBST'de anlık bellek puanı hastaların 15 kelime okunduktan sonraki doğru tekrar sayısı ile hesaplanmaktadır. Anlık bellek kayıt süresi 15-20 sn'dir. Cor-PCl_z ile SBST-Anlık puanı arasında saptanan ters korelasyon (Şekil 4.7.1) plazma klozapin düzeyi yükseldikçe 15-20 saniyelik kelime kaydetme yetisinin azaldığına işaret etmektedir. Bu bulgu bilgimiz dahilinde şimdiye kadar ilk kez saptanmış bir bulgudur ve özellikle semantik bellek alanında sorun yaşayan hastalarda klozapin dozunun terapötik aralıkta tutulmasına özen gösterilmesi gerektiğine işaret etmektedir.

Klozapin ve N-desmetilklozapin muskarinik reseptörler üzerinde farklı farmakolojik etkinlik gösterirler. Öyle ki klozapin M1 reseptörleri üzerinde antagonist etki gösterirken, N-desmetilklozapin agonist etki göstermektedir.

Bilişsel işlevler söz konusu olduğunda klozapin ve N-desmetilklozapinin M1 reseptör üzerindeki etkileri önem taşımaktadır. Bu nedenle klozapin kullanan şizofreni hastalarında, tek başına klozapin ya da N-desmetilklozapin düzeyinin bilişsel işlevlere ilişkin fikir vermediği, ancak yüksek plazma N-desmetilklozapin/klozapin oranının daha iyi bilişsel işleyişle ilişkili olduğu öne sürülmektedir (Rajji ve ark.,2010; 2015). Bu çalışmada ise PClz/PdmClz oranıyla bilişsel işlevleri ölçen test puanları arasında herhangi bir bağıntı bulunmamıştır. Rajji ve ark., (2010;2015) çalışmalarıyla bu çalışma arasındaki farklılık yöntemsel farklılardan kaynaklanıyor olabilir. Rajji ve ark., (2010;2015) yüksek ve düşük bilişsel işlev performansı gösteren hastalar arasında PClz/PdmClz oranının farklı olduğunu saptamıştır. Oysa bu çalışmada PClz/PdmClz oranıyla bilişsel işlev puanları arasındaki korelasyon araştırılmıştır. Rajji ve ark., (2010;2015)'nin sonuçlarıyla bu tez çalışmasının sonuçları beraber değerlendirildiği zaman aslında PClz/PdmClz oranının bilişsel işlevlerle orantılı bir ilişki içinde olmasa da bilişsel işlev bozukluğu olan ve olmayan olguları birbirinde ayırmada hala etkili olabileceği sonucuna varılabilir.

Bu çalışmada PClz ve PdmClz'nin bir yürütücü işlev ölçümü olan N-Geri testi sırasında ortaya çıkan kortikal aktivite üzerine etkisi de araştırılmıştır. Böylece klozapinin bilişsel işlevler üzerine etkisi konulu sınırlı literatüre katkıda bulunulması hedeflenmiştir. Bu bakımdan bu çalışma literatürde öncü nitelik taşımaktadır. Sonuçlar incelendiği zaman özellikle 2-Geri görevi sırasında 38, 48 ve 49. Kanal aktiviteleriyle Cor-PClz değerleri arasında aynı yönde belirgin bir bağıntı bulunduğu gözlenmiştir. Anlamlı sonuç saptanan 3 premotor alan aktivitesiyle PClz düzeyleri arasında saptanan aynı yöndeki belirgin korelasyonlar, klozapin tedavisi alan hastalarda plazma klozapin düzeyi yükseldikçe motor yanıt gerektiren orta zorluktaki bir yürütücü işlev görevi sırasında premotor alan aktivitesinin arttığı anlamına gelmektedir. Bu durum klozapin düzeyi yükseldikçe ortaya çıkan sedasyonun motor tepki verme

yetisini azaltması ve kompensasyon olarak premotor korteks aktivitesinin artmasından kaynaklanıyor olabilir.

Klozapin kullanan bireylerde M1 polimorfizmine göre wild type 39 katılımcı ve wild type olmayan 11 katılımcının SA, SA-kategorik, ACT, SBST, N-Geri test performansları karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunamamıştır. Ancak M1 rs2067477 polimorfizmiyle N-geri görevi sırasında ortaya çıkan kortikal aktivitenin ilişkisi değerlendirildiğinde wild type grubun, wild type olmayanlara göre tüm deney paradigması boyunca daha yüksek aktivite gösterdiği saptanmıştır. Bu bulgu çalışma belleğini ilgilendiren bir görevde wild type M1 polimorfizmi izlenen, klozapin kullanan bireylerin wild type olmayan M1 polimorfizmi taşıyan bireylere göre benzer koşulda daha fazla kortikal kaynak kullanım gereksinimine işaret ediyor olabilir. Konuyla ilgili alan yazın incelendiği zaman şizofrenide M1 polimorfizmi bakımından heterozigot olanlarda wildtype olan bireylere göre yürütücü işlev performansının daha yüksek olduğu yönündedir (Liao ve ark. 2003; Scarr ve ark 2012). Biz davranışsal olarak bu sonucu tekrar etmesek de nörogörüntüleme sonuçlarımız wild type bireylerde saptanan yüksek aktivitenin bu bireylerde bilişsel işlev performansını korumaya yönelik nörobiyolojik bir mekanizma olduğunu telkin etmektedir.

Koşul ana etkisiyse anlamsız bulunmuştur. Yani 1-Geri ve 2-Geri koşullarının her iki grupta tüm ilgi alanlarında ortaya çıkardığı aktivite karşılaştırılabilir düzeydedir. Bu beklenen bir sonuçtur zira her iki koşul farklı zorluk seviyelerinde de olsa aynı bilişsel işlevi ölçmektedir. M1-polimorfizm grubu x koşul etkileşimi anlamlı bulunmamıştır. Bu durum yine beklenen bir sonuçtur ve koşul ana etkisinin anlamsız olmasına yani görevlerin birbirine çok yakın görevler olmasına bağlı olabilir. Grup x Koşul x Kanal etkileşimi anlamlı bulunmuştur. Bu anlamlı etkileşimin nereden kaynaklandığını anlamaya yönelik yapılan post-hoc incelemelerde grup perspektifinden baktığımızda wild

type ve wild type olmayan grupların 1- Geri koşulunda 3. kanalda, 2-Geri koşulunda ise 3, 5, 9, 12, 14, 15, 23, 24, 27, 29, 30, 31, 32, 38, 40, 41, 42, 50 ve 51.kanallarda birbirinden farklı aktivite gösterdiği gözlenmiştir Yani M1 polimorfizmi açısından wild type olan ve olmayan bireylerde zorluk derecesi birbirinden farklı olan çalışma belleği görevleri sırasında farklı kortikal aktivite sergilemektedir. Özellikle 2-Geri koşulunda 3, 4, 14, 15, 24. kanalların karşılık geldiği dorsolateral prefrontal korteks aktivitesindeki wild type lehine olan aktivite artışı çalışma belleğindeki bozulmayı kompanse etmek için daha fazla kortikal kaynak kullanımına işaret ediyor olabilir. Bu veriler literatürde M1 C267A polimorfizmi (267C/A) olanların, 267 C/C homozigot gruba göre bilişsel işlevlerinin göre daha iyi olduğu. (Liao ve ark., 2003) yönündeki bilgiyi nörobiyolojik olarak desteklemektedir.

Çalışmada 5-HT2A rs 6311 ve 6313 polimorfizmleri ile SA, SA-kategorik, ACT, SBST çıktıları arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır. Öte yandan hem 5-HT2A rs 6311 hem de rs 6313 polimorfizm grupları arasında 1- Geri görevi sırasında ise doğru vuru oranı değerleri bakımından anlamlı fark bulunduğu gözlenmiştir (Tablo 4.9.1 ve 4.9.2). Bu anlamlılıklar her ne kadar çoklu test düzeltilmesi sonrasında anlamlılığını yitirse de her iki polimorfizm grubu bakımından aynı bilişsel işlevde fark bulunması ilginçtir. Buna ek olarak her iki polimorfizm grubu için de bu fark wild type nükleik asit yerine polimorfik nükleik asitin geçtiği vakit ortaya çıkmaktadır (rs 6311 polimorfizmi için A>G, 6313 polimorfizmi için ise T>C). N-Geri görevi sırasında *doğru vuru oranı (hit ratio)* doğru verilen yanıtların doğru olarak verilmesi beklenen yanıtlara oranının ölçütüdür. Yani doğru verilen tepkilerin ne kadar çok olduğunu ölçer. Sonuçlarımız 5HT2a reseptöründe A'dan G'ye ve T'den C'ye olan tek nükleotid polimorfizmlerinin bu işlevde azalmayla ilişkili olduğu yönündedir. Alanyazında bu konuda iki araştırma olduğu göze çarpmaktadır. Üçok ve ark. (2007) 5-HT2A rs6313 TC alelinin Wisconsin Kart Eşleme testinde CC ve TT alellere göre daha kötü performansla ilişkili olabileceğini ancak klinik parametrelerle ilişkili olmadığını belirtirken Chen ve ark. (2001) T aleli

taşımanın C aleli taşımaya göre sözel performasta küçük etki büyüklüğünde daha olumlu test performansı ile ilişki olduğunu saptamıştır. Sonuçlarımız Chen ve arkadaşlarının çalışmasıyla aynı yöndedir. Üçok'un çalışmasında ise homozigot bireylerin heterozigotlardan daha iyi bilişsel performans sergilediği bulunmuştur. Bu çalışmayla Üçok ve arkadaşlarının çalışması arasındaki fark bilişsel sonuç ölçütü bakımından Üçok'un çalışmasında Wisconsin Kart Eşleme Testinin bu çalışmada ise N-Geri testinin kullanılmasıyla ilişkili olabilir.

5HT_{2a} polimorfizm gruplarına göre N-geri görevi sırasında ortaya çıkan kortikal aktivite araştırıldığında 'Grup', 'GrupxKosul', 'GrupxKanal' ve 'GrupxKosulxKanal' etkileşimleri anlamlı bulunmamıştır.

Bu tez çalışmasının üstün yanları şu şekilde sıralanabilir. Öncelikle bu çalışma klozapin antipsikotik monoterapisi alan hastalarda yürütülmüştür. Bunun yanında bilişsel işlevleri etkileyebilecek antikolinergik ajan, benzodiyazepin ve duyudurum düzenleyici kullanan olguların, ve bilişsel işlevleri etkileyebilecek serebro-vasküler hastalık ve demans tanılarının dışlanması özellikle bilişsel işlevler bakımından çalışmanın iç geçerliğini arttırmıştır. Ayrıca bu çalışma klozapin kullanan olgularda yalnızca bilişsel işlevlerin değil şizofrenide en çok etkilenen bilişsel işlevlerin başında gelen yürütücü işlevlere duyarlı N-Geri testi sırasındaki frontal aktivitenin değerlendirilmiş olmasıyla öncü nitelik taşımaktadır. Buna ek olarak klozapin kullanan olgularda bilişsel işlevlere etki ettiği bilinen çeşitli reseptörlere ait polimorfizm grupları arasında hem bilişsel işlev performansının hem de buna eşlik eden frontal korteks aktivitesinin araştırılmış olması yine literatürde bir ilktir. Klozapin kullanan hastalardaki OK belirtilerin serotonin reseptör polimorfizm grupları arasında fark gösterip göstermediğini de literatürde ilk kez araştıran çalışmadır.

Bu çalışmanın en önemli kısıtlılığı örneklem sayısının göreceli olarak düşük olmasıdır. Çalışmaya 50 olgu dahil edilmiş nörogörüntülemeyi ise 42 olgu kabul etmiştir. Bu durum özellikle polimorfizm grupları arasında nörogörüntüleme verilerinin karşılaştırılması sırasında Tip-2 hataya neden olmuş olabilir. Diğer bir kısıtlılık çalışma kesitsel bir çalışma olduğundan obsesif kompulsif belirtilerin klozapin kullanımına ikincil mi geliştiği yoksa öncesinde var mı olduğu konusunda bir değerlendirmenin yapılmamış olmasıdır. Öte yandan bu konuda bir değerlendirme yapmak son derece zordur çünkü örneklem dirençli şizofreni olgularından derlendiği için hatırlama sorunları böylesi bir değerlendirmeye engel teşkil etmiştir. Bu konuda klozapin kullanımıyla başlatılan uzunlamasına çalışmalar daha rafine sonuçlar verebilir.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Bu çalışmada antipsikotik olarak klozapin monoterapisi altındaki 50 şizofreni hastasında plazma klozapin düzeyi, N-desmetilklozapin düzeyi çalışılmış, M1 rs2067477, 5-HT2A rs6311 ve rs6313 polimorfizmleri araştırılmıştır. Olgularda plazma klozapin düzeyi, N-desmetilklozapin düzeyi ve genetik polimorfizmlerle bilişsel işlev ve OK belirti ilişkileri incelenmiştir. Nörogörüntülemeyi kabul eden 42 olguda N-Geri görevi sırasında kortikal aktiviteye bakılmıştır.

Cor-PCl_z ile YBOCS toplam puanı arasında bir bağıntı bulunmamıştır. Ancak tüm örneklem OK belirtisi olan ve olmayanlar olarak ikiye ayrıldığında OK belirtisi olan olguların Cor-PCl_z düzeyi olmayanlara göre daha yüksek bulunmuştur. OK belirtisi olan grupta olmayanlara göre PdmCl_z daha yüksek bulunsa da bu sonuç istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır. Sonuçlarımız klozapin düzeyiyle OK belirtileri arasında orantılı bir ilişki olmasa da yüksek plazma klozapin düzeyinin bir biçimde OK belirtiler bakımından önem taşıdığına işaret etmektedir. N-desmetilklozapin düzeyi bakımından fark bulunmamış olması Tip-2 hataya işaret ediyor olabilir. Bu nedenle plazma klozapin ve metabolitlerinin düzeyiyle OK belirtileri arasındaki ilişkiyi netleştirmek için klozapin tedavisine yeni başlanan olgularda uzunlamasına yapılacak araştırmalara gereksinim bulunmaktadır.

Serotonin reseptör polimorfizm grupları arasında YBOCS puanları bakımından bir fark bulunmamıştır. Öte yandan Cor-PCl_z, ve 5-HT2A reseptör polimorfizmlerinden oluşan bir model OK belirtisi olup olmamayı öngörmüştür. Regresyon analizi OK belirtisi bakımından grup aidiyetini ön görmede Cor-PCl_z'nin anlamlı etkisi olduğuna ve 5-HT2A rs6311 polimorfizm grup aidiyetinin önemli olabileceğine işaret etmektedir. Alan yazında klozapin

kullanan olgularda OK belirtilerin ortaya çıkışı ve alevlenmesi açısından 5-HT2A rs6311'ün etkisini araştıran yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Cor-PCl_z ile SBST-Anlık puanı arasında saptanan ters korelasyon plazma klozapin düzeyi yükseldikçe 15-20 saniyelik kelime kaydetme yetisinin azaldığına işaret etmektedir. Bu bulgu bilgimiz dahilinde şimdiye kadar ilk kez saptanmış bir bulgudur ve özellikle semantik bellek alanında sorun yaşayan hastalarda klozapin dozunun terapötik aralıkta tutulmasına özen gösterilmesi semantik bellek alanındaki sorunları azaltabilir.

Bu çalışmada PCl_z/PdmCl_z oranıyla bilişsel işlev puanları arasındaki korelasyon bulunamamıştır. Ancak, PCl_z/PdmCl_z oranının bilişsel işlevlerle orantılı bir ilişki içinde olmasa da bilişsel işlev bozukluğu olan ve olmayan olguları birbirinde ayırmada hala etkili olabileceği sonucuna varılabilir.

Bu çalışmada PCl_z ve PdmCl_z'nin bir yürütücü işlev ölçümü olan N-Geri testi sırasında ortaya çıkan kortikal aktivite incelendiğinde 2-Geri görevi sırasında 38, 48 ve 49. Kanal aktiviteleriyle Cor-PCl_z değerleri arasında aynı yönde belirgin bir bağıntı bulunduğu gözlenmiştir. Anlamlı sonuç saptanan 3 premotor alan aktivitesiyle PCl_z düzeyleri arasında saptanan aynı yöndeki belirgin korelasyonlar, klozapin tedavisi alan hastalarda plazma klozapin düzeyi yükseldikçe motor yanıt gerektiren orta zorluktaki bir yürütücü işlev görevi sırasında premotor alan aktivitesinin arttığı anlamına gelmektedir

Klozapin kullanan bireylerde M1 polimorfizmine göre wild type olan ve wild type olmayan bireylerde bilişsel işlev test performansları karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunamamıştır. Ancak nörogörüntüleme verileri wild type bireylerde saptanan yüksek kortikal aktivitenin bu bireylerde bilişsel işlev

performansını korumaya yönelik bir kompensasyon mekanizmasına işaret ediyor olabilir.

Çalışmada klozapin kullanan olgularda 5-HT2A rs 6311 ve 6313 polimorfizmleri ile bilişsel işlev test performansları arasındaki ilişkiye yönelik sonuçlarımız 5-HT2A reseptöründe A'dan G'ye ve T'den C'ye olan tek nükleotid polimorfizmlerinin bilişsel işlevlerde bozulmayla ilişkili olabileceği yönündedir. Ancak bu konu ile ilgili daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.



ÖZET

Klozapin Kullanan Psikotik Hastalarda Bilişsel İşlevlerin ve Obsesif Kompulsif Belirtilerin İlaç Kan Düzeyi; Serotoninerjik ve Muskarinik Reseptör Gen Polimorfizmleri ve Frontal Korteks Aktivitesiyle İlişkisi

Bu tez çalışmasının amacı klozapin yan etkilerinden (i) obsesif-kompulsif belirtiler ve (ii) bilişsel işlev bozukluğu ile ilişkili olabilecek genetik ve biyokimyasal faktörlerinin araştırılmasıdır.

Bu tez çalışmasının hipotezleri ise (i) plazma klozapin düzeyi ve metaboliti N-desmetilklozapinin bilişsel işlevler ve obsesif-kompulsif belirtiler üzerinde etkili olduğu (ii) klozapin kullanan olgularda bilişsel işlevler üzerinde M1 rs2067477 ve 5-HT2A rs6311 ve rs6313 polimorfizmlerinin rol oynadığı (iii) klozapin kullanan olgularda obsesif-kompulsif belirtilerin ortaya çıkışında 5-HT2A rs6311 ve rs6313 polimorfizmlerinin belirleyici olabileceği şeklindedir.

Antipsikotik olarak klozapin monoterapisi altındaki 50 şizofreni hastasında plazma klozapin düzeyi, N-desmetilklozapin düzeyi çalışılmış, M1 rs2067477, 5-HT2A rs6311 ve rs6313 polimorfizmleri araştırılmıştır. Obsesif-kompulsif belirtilerin varlığı Yale- Brown Obsesyon Kompulsiyon Ölçeği (YBOCS) ile değerlendirilmiştir. Bilişsel testlerden sözel akıcılık, sözel bellek süreçleri testi, işitsel üçlü sessiz harf sıralaması testi tüm olgulara uygulanmıştır. Nörogörüntülemeyi kabul eden 42 olguda N-Geri görevi sırasında kortikal aktiviteye bakılmıştır.

Düzeltilmiş plazma klozapin düzeyi ile YBOCS toplam puanı arasında bir bağıntı bulunmamıştır. Ancak tüm örneklem obsesif-kompulsif belirtisi olan ve olmayanlar olarak ikiye ayrıldığında obsesif-kompulsif belirtisi olan olguların düzeltilmiş plazma klozapin düzeyi olmayanlara göre daha yüksek bulunmuştur. Serotonin reseptör polimorfizm grupları arasında YBOCS puanları bakımından bir fark bulunmamıştır.

Düzeltilmiş plazma klozapin düzeyi ile bilişsel testlerden Sözel bellek Süreçleri Testi-Anlık puanı arasında ters korelasyon saptanmıştır. Bu çalışmada klozapin/N-desmetilklozapin oranıyla bilişsel işlev puanları arasındaki korelasyon bulunamamıştır.

Plazma klozapin değerleriyle 2-Geri görevi sırasında 38, 48 ve 49. Kanal aktiviteleriyle değerleri arasında aynı yönde belirgin bir bağıntı bulunduğu gözlenmiştir.

Nörogörüntüleme verileri, M1 reseptör wild type olan bireylerde saptanan yüksek kortikal aktivitenin bu bireylerde bilişsel işlev performansını korumaya yönelik bir kompensasyon mekanizmasına işaret ediyor olabilir.

5-HT2A reseptöründe A'dan G'ye ve T'den C'ye olan tek nükleotid polimorfizmlerinin bilişsel işlevlerde bozulmayla ilişkili olabilir.

Anahtar Kelimeler: bilişsel işlevler, genetik polimorfizm, klozapin, obsesif-kompulsif belirtiler, nörogörüntüleme



SUMMARY

The Relationship of Cognitive Functions and Obsessive Compulsive Symptoms with Drug Blood Level, Serotonergic and Muscarinic Receptor Gene Polymorphisms and Frontal Cortex Activity in Psychotic Patients Using Clozapine

The aim of this study is to investigate the genetic and biochemical factors associated with (i) obsessive-compulsive symptoms and (ii) cognitive dysfunction from clozapine side effects.

The hypothesis of this thesis study is that (i) plasma clozapine level and metabolite N-desmethylozapine are effective on cognitive functions and obsessive-compulsive symptoms (ii) M1 rs2067477 and 5-HT2A rs6311 and rs6313 polymorphisms play a role in cognitive functions in patients using clozapine (iii) 5-HT2A rs6311 and rs6313 polymorphisms may be determinant in the occurrence of obsessive-compulsive symptoms in patients using clozapine.

Plasma clozapine level, N-desmethylozapine level, M1 rs2067477, 5-HT2A rs6311 and rs6313 polymorphisms were investigated in 50 patients with schizophrenia under clozapine monotherapy. The presence of obsessive-compulsive symptoms was evaluated with the Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale (YBOCS). Verbal Fluency, Rey Auditory Memory Scale and Auditory Consonant Triagrams Test were applied to all cases. In 42 cases who accepted neuroimaging, cortical activity was investigated during the N-Back task.

No correlation was found between the adjusted plasma clozapine level and the total score of YBOCS. However, when the whole sample was divided into two as obsessive-compulsive symptoms with and without obsessive-compulsive symptoms, the patients with obsessive-compulsive symptoms were found to have higher plasma clozapine levels than those without.

There was no difference in the YBOCS scores between the serotonin receptor polymorphism groups.

An inverse correlation was found between corrected plasma clozapine and Rey Auditory Memory Scale- Momentary Memory Score. In this study, there was no correlation between plasma clozapine / N-desmethylozapine ratio and cognitive function scores.

There was a significant correlation between plasma clozapine values and the values of 38, 48 and 49. channel activities during the 2-back task in the same direction.

The neuroimaging data may indicate a high-level cortical activity in individuals with M1 receptor wild type as a compensation mechanism to maintain cognitive function performance in these individuals.

Single nucleotide polymorphisms from A to G and T to C at the 5-HT_{2A} receptor may be related to impaired cognitive functions.

Key words: Clozapine, cognitive functions, genetic polymorphisms, obsessive-compulsive symptoms, neuroimaging



KAYNAKLAR

Anıl, E.A., Kıvırcık, B.B., Batur, S. Kabakçı, E., Kitiş, A., Güven, E., Başar, K., Turgut, T.I., Arkar, H. (2003). The Turkish version of the auditory consonant trigram test as a measure of working memory: a normative study. *Clinical Neuropsychology* 17: 159-69.

Aouizerate, B., Guehl, D., Cuny, E., Rougier, A., Burbaud, B., Tignol, J., Bioulac, B. (2005). Updated overview of the putative role of the serotonergic system in obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 1: 231-43.

Bottas, A., Cooke, R.G., Richter, M.A. (2005). Comorbidity and pathophysiology of obsessive-compulsive disorder in schizophrenia: Is there evidence for a schizo-obsessive subtype of schizophrenia? *Journal of Psychiatry and Neuroscience* 30: 187-93.

Buchanan, R.W., Holstein, C., Breier, A. (1994). The comparative efficacy and long-term effect of clozapine treatment on neuropsychological test performance. *Biological Psychiatry* 36:717- 25.

Camarena, B., Aguilar, A., Loyzaga, C. Nicholini, H.(2004). A family-based association study of the 5-HT1Dbeta receptor gene in obsessive- compulsive disorder. *Internal Journal of Neuropsychopharmacology* 7: 49-53

Carruthers, S.P., Gurvich C.T., Rossell S.L. (2015) The muscarinic system, cognition and schizophrenia. *Neuroscience& Biobehavioral Reviews* 55: 393-402.

Chen, R.Y., Sham, P., Chen, E.Y., Li, T., Cheung, E.F., Hui, T.C., Kwok, C.L., Lieh-Mak, F., Zhao, J.H., Collier, D., Murray, R. (2001). No association between T102C polymorphism of serotonin-2A receptor gene and clinical phenotypes of Chinese schizophrenic patients. *Psychiatry Research* 105: 75-85.

Citrome, L., McEvoy, J.P., Saklad, S.R. (2016) Guide to the Management of Clozapine-Related Tolerability and Safety Concerns. *Clinical Schizophrenia Related Pyschosis*10: 163-77.

Claghorn, J. L., Abuzzahab, F. S., Wang, R., Larson, C., Gelenberg, A. J., Klerman, G. L., Tuason, V., Steinbook, R. (1983). The current status of clozapine. *Psychopharmacology Bulletin* 19: 138–40.

Collier, D.A., Arranz, M.J., Li, T., Mupita, N., Treasure, J. (1997). Association between the 5HT2A gene promoter polymorphism and anorexia nervosa. *Lancet* 350: 412-412.

Consoli, G., Lastella, M., Ciapparelli, A., Catena, Dell. (2009) ABCB1 polymorphisms are associated with clozapine plasma levels in psychotic patients. *Pharmacogenomics* 10: 1267-76.

Crilly, J. (2007). The history of clozapine and its emergence in the US market: a review and analysis. *History of Psychiatry* 18: 039–60.

Curto, M., Girardi, N., Lionetto, L., Ciavarella, G.M., Ferracuti, S., Baldessarani, R.J. (2016) Systematic Review of Clozapine Cardiotoxicity. *Current Psychiatry Reports* 18: 68.

De Fazio, P., Gaetano, R., Caroleo, M., Cerminara, G., Maida, F., Brono, A., Muscatello, M.R., Moreno, M.J., Russo, E., Seguara-Garcia, C. (2015). Rare and very rare advers effects of clozapin. *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 11: 1995-2013.

Franceschini, M.A., Boas, D.A. (2004). Non-invasive measurement of neuronal activity with near infrared optical imaging. *Neuroimage* 21: 372-86.

Goldberg, T.E., Greenberg, R.D., Griffin, S.J., Gold, J.M., Kleinman, J.E., Pickar, D., Schulz, S.C., Weinberger, D.R.(1993). The effect of clozapine on cognition and psychiatric symptoms in patients with schizophrenia. *British Journal of Psychiatry* 162: 43-8.

Gray, J.A., Roth, B.L. (2007). Molecular Targets for Treating Cognitive Dysfunction in Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 33:1100-19.

Griffith, R. W, Saameli, K. (1975) Clozapine and agranulocytosis. *The Lancet* 2: 657.

Fonseka, T., Richter, M., Müller, D. (2014). Second Generation Antipsychotic-Induced Obsessive-Compulsive Symptoms in Schizophrenia: A Review of the Experimental Literature. *Current Psychiatry* 16: 510.

Idanpaan-Heikkila, J., Alhava, E., Olkinuora, M., Palva I. P. (1975). Clozapine and agranulocytosis. *The Lancet* 2: 611.

Ingimarsson, O., MacCabe, J.H., Haraldsson, M., Jónsdóttir, H., Sigurdsson, E. (2016). Neutropenia and agranulocytosis during treatment of schizophrenia with clozapine versus other antipsychotics: an observational study in Iceland. *BMC Psychiatry* 16: 441.

Inayama, Y., Yoneda, H., Sakai, T., Ishida, T., Nonomura, Y., Kono, Y., Takahata, R., Koh, J., Sakai J., Takai, A., Inada, Y., Asaba, H. (1996). Positive association between a DNA sequence variant in the serotonin 2A receptor gene and schizophrenia. *American Journal of Medical Genetics* 67: 103–105.

Jann, M.V.V., Grimsley, S.R, Gray E.C, Chang, W.H. (1993) Pharmacokinetics and pharmacodynamics of clozapine. *Clinical Pharmacokinetics* 24: 161-76.

Kapur, S., Zibursky, R.B., Remington G. (1999). Clinical and theoretical implications of 5-HT₂ and D₂ receptor occupancy of clozapine, risperidone, and olanzapine in schizophrenia. *The American Journal of Psychiatry* 156: 286-93.

Krivoy, A., Gaughran, F., Weizman, A., Breen, G., MacCabe, J.H. (2016). Gene polymorphism potentially related to the pharmacokinetics of clozapine: a systematic review. *Internal Clinical Psychopharmacology*. 31: 179-84.

Liao, D.L, Hong, C.J., Chen, H.M., Chen,Y.E., Lee, S.M., Chang, C.Y, Chen,Y., Tsai, S.J. (2003). Association of muscarinic m1 receptor genetic polymorphisms with psychiatric symptoms and cognitive function in schizophrenic patients. *Neuropsychobiology* 48: 72-6.

Lin, S.K., Su, S.F., Pan, C.H.(2006) Higher Plasma Drug Concentration in Clozapine-treated Schizophrenic Patients With Side Effects of Obsessive/Compulsive Symptoms. *Therapeutic Drug Monitoring* 28:3030-307.

Lykouras, L., Alevizos, B., Michalopoulou, P., Rabavilas, A. (2003). Obsessive–compulsive symptoms induced by atypical antipsychotics. A review of the reported cases. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 27: 333–46.

Meltzer, H.Y., McGurk, S.R. (1999). The Effects of Clozapine, Risperidone, and Olanzapine on Cognitive Function in Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 25: 233-55.

Meltzer, H.Y. (2002). Neuropsychopharmacology the fifth generation of progress. *Mechanism of action of atypical antipsychotic drugs*. pp. 819-31. American College of Neuropsychopharmacology.

Meltzer, H.Y., Sumiyoshi, T. (2008). Does stimulation of 5-HT(1A) receptors improve cognition in schizophrenia? *Behavioural Brain Research*. 195: 98-102.

Meyer-Lindenberg, A., Gruppe, H., Bauer, U., Lis, S., Krieger, S., Gallhofer, B. (1997). Improvement of cognitive function in schizophrenic patients receiving clozapine or zotepine: results from a double-blind study. *Pharmacopsychiatry* 30: 35-42.

Miron, I.C., Baroana, V.C., Popescu, F., Ionica, F. (2014) Pharmacological Mechanism Underlying the Association of Antipsychotics with Methabolic Disorders. *Current Health Sciences Journal* 4: 12-17.

Öktem, Ö. (1992). Sözel Bellek Süreçleri Testi (SBST) – Bir Ön Çalışma. *Nöropsikiyatri Arşivi*. 29: 196-206.

Palmer, S.E., Newton- Howes, G., Clarke, M.J. (2017) Pharmacological treatment for antipsychotic-related constipation. *Schizophrenia Bulletin* 43: 490-92.

Perdigués, S.R., Quecuti R.S., Mané, A., Mann, L., Mundell, C., Fernandez-Egea, E. (2016). An observational study of clozapine induced sedation and its pharmacological management. *European Neuropsychopharmacology* 26: 156-61.

Povlsen, U. J., Noring, U., Fog, R., Gerlach, J. (1985). Tolerability and therapeutic effect of clozapine: a retrospective investigation of 216 patients treated with clozapine for up to 12 years. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 71: 176–85.

Prior, T.I., Baker, G.B. (2003). Interactions between the cytochromeP450 system and the second- generation antipsychotics. *JAMA Psychiatry Neuroscience* 28: 99.

Rajji,T.K., Uchida, H., Ismail, Z., Ng, W., Mamo. D.C., Remington, G., Pollock, B.G., Mulsant,B.H. (2010).Clozapine and Global Cognition in Schizophrenia. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 30: 431-6.

Rajji, T.K., Mulsant, B.H., Davies, S., Kalache, S.M., Tsoutsoulas, C., Pollock, B.G., Remington, G. (2015). Prediction of working memory performance in schizophrenia by plasma ratio of clozapine to N-desmethylclozapine. *The American Journal of Psychiatry* 172:579-85.

Regen, F., Herzog, I., Hahn, E., Ruehl, C., Le Bret, N., Dettling, M., Heuser, I., Hellman-Regen, J. (2017) Clozapine-induced agranulocytosis: Evidence for an immune-mediated mechanism from a patient-specific in-vitro approach. *Toxicology and Applied Pharmacology* 316: 10-16.

Rettenbacher, M.A, Hofer, A., Kemmler, G., Fleischhacker, W.W. (2010) Neutropenia induced by second generation antipsychotics: a prospective investigation. *Pharmacopsychiatry* 43: 41–4.

Rosland, M., Szeto, P., Procyshyn, R., Barr, A.M., Wasan, K.M. (2007). Determination of clozapine and its metabolite, norclozapine in various biological matrices using high-performance liquid chromatography. *Drug Development and Industrial Pharmacy* 33: 1158 – 66.

Saito, T., Ikeda, M., Hashimoto, R., Iwata, N. (2016). Transethnic Replication Study to Assess the Association Between Clozapine-Induced Agranulocytosis/Granulocytopenia and Genes at 12p12.2 in a Japanese Population. *Biological Psychiatry* 1:9-10.

Santana, T. E.M., Capurso N.A., Ranganathan, M., Yoon, G. (2017). Sublingual atropine in the treatment of clozapine-induced sialorrhea. *Schizophrenia Research* 182:144-45.

Scarr, E., Sundram, S., Delio, A., Cowie, T.F., Gibbons, A.S., Juzva, S. Mackinnon, A., Wood, S.J., Testa, R., Pantelis, C., Dean, B. (2012) Muscarinic M1 receptor sequence: preliminary studies on its effects on cognition and expression. *Schizophrenia Research* 138: 94-8.

Schirmbeck, F., Zink, M. (2012). Clozapine-Induced Obsessive-Compulsive Symptoms in Schizophrenia: A Critical Review. *Current Neuropharmacology* 10: 88-95

Schulte, P.F. (2006). Clozapine-Associated Agranulocytosis and Mandatory White Blood Cell Monitoring. *Annals of Pharmacotherapy* 40: 683-88.

Sharma, R., Singh, M., Sharma, A. (2002). Polymerase Chain Reaction: An Emerging Tool For Research In Pharmacology. *Indian Journal of Pharmacology* 34: 229 – 36.

Shopsin, B., Klein, H., Aaronson, M., Collora, M. (1979). Clozapine, chlorpromazine, and placebo in newly hospitalized, acutely schizophrenic

patients: a controlled double-blind comparison. *Archives of General Psychiatry* 36: 657–64.

Singh, A.K., Okamoto, M., Dan, H., Jurcak, V., Dan, I. (2005). Spatial registration of multichannel multi-subject fNIRS data to MNI space without MRI. *Neuroimage* 27: 842-51.

Stoecker, Z.R., George, W.T., O'Brien, J.B., Jancik, J., Colon, E., Rasimas, J.J. (2017). Clozapine usage increases the incidence of pneumonia compared with risperidone and the general population: a retrospective comparison of clozapine, risperidone, and the general population in a single hospital over 25 months. *Internal Clinical Psychopharmacology* 32: 155-60.

Sugawara, Y., Kikuchi, Y., Yoneda, M., Ohno-Shosaku, T. (2016). Electrophysiological evidence showing muscarinic agonist–antagonist activities of N -desmethyloclozapine using hippocampal excitatory and inhibitory neurons. *Brain Research* 1642: 255– 62.

Tandon, R., Belmaker, R.H., Gattaz, W.F., J. Lopez-Ibor Jr, Juan., Okasha, A., Singh, B., Stein, D.J., Olie, J.-P., Fleischacker W. W., Moeller, H.J.(2008). World Psychiatric Association Pharmacopsychiatry Section statement on comparative effectiveness of antipsychotics in the treatment of schizophrenia for the Section of Pharmacopsychiatry, 100: 20-38.

Taylor, D., Paton, C., Kapur, S. (2015) *Prescribing Guidelines in Psychiatry. Plasma level monitoring of psychotropic drugs.* 12 th edition. pp. 5 Wiley Blackwell.

Taylor, S. (2013). Molecular genetics of obsessive-compulsive disorder: a comprehensive meta-analysis of genetic association studies. *Molecular Psychiatry* 18: 799-805.

Taylor, S. (2016). Disorder-specific genetic factors in obsessive-compulsive disorder: A comprehensive meta-analysis. *American Journal of Medical Genetics Part B Neuropsychiatric Genetics* 17: 325-32.

Tek, C., Uluđ, B., Rezaki, B.G., Tanrıverdi, N., Mercan, S., Demir, B., Vargel, S. (1995). Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale and US National Institute of Mental Health Global Obsessive Compulsive Scale in Turkish: reliability and validity. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 91: 410-3

Tumac, A. (1997). Normal deneklerde frontal hasarlara duyarlı bazı testlerde performansa yaş ve eğitimin etkisi. Yüksek Lisans Tezi. İstanbul, İstanbul Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü, Psikoloji Bölümü.

Uçok, A., Alpsan, H., Cakir, S., Saruhan-Direskenelli, G.(2007). Association of a serotonin receptor 2A gene polymorphism with cognitive functions in patients with schizophrenia. *American Journal of Medical Genetics Part B Neuropsychiatric Genetics* 144:704-7.

Vasudev, K., Choi, Y. H., Norman, R., Kim, R.B., Schwarz,U.I. (2017) Genetic Determinants of Clozapine-Induced Metabolic Side Effects. *The Canadian Journal of Psychiatry* 62: 138-49.

Williams, A. M, Park, S.H. (2015). Seizure associated with clozapine: incidence, etiology, and management. *CNS Drugs* 29: 101-11.

Zimbrona, J., Khandakera, G.M., Toschic, C., Jonesa, P.B., Fernandez-Egea, E. (2016). A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials of treatments for clozapine-induced obesity and metabolic syndrome. *European Neuropsychopharmacology* 26: 1353-65.

EK-1

REY İŞİTSEL SÖZEL ÖĞRENME TESTİ=SÖZEL BELLEK SÜREÇLERİ TESTİ (SBST)

SÖZEL BELLEK SÜREÇLERİ TESTİ (SBST)
(A LİSTESİ)

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	
	Davul	Perde	Zil	Kahve	Okul	Anne	Bahçe	Şapka	Ay	Çifçi	Burun	Hindi	Renk	Ev	Nehir	SKOR
1																
2																
3																
4																
5																
6																
7																
8																
9																
10																
US																
T																

TEST

DUVAR
DAVUL
ZURNA
ZİL
KAPI
PENCERE
PERDE
ÇAY
KAHVE
KAHVALTI
ODUN
OKUL
ÖĞRETMEN
ABLA
ANNE
BABA
AĞAÇ
ÇİÇEK
BAHÇE
ŞARAP
ŞAPKA
KASKET


AY
AYVA
GÜNEŞ
TARLA
ÇİFTÇİ
ÇİFTLİK
BOĞAZ
BURUN
KULAK
HİNDİ
TAVUK
HENDEK
RESİM
RENK
REKLAM
ODA
EL
EV
DENİZ
NEHIR
DERE

EK-2

SÖZEL AKICILIK

Adı Soyadı:

Tarih:

HAYVANLAR


K	A	S

EK-3**İŞİTSEL ÜÇLÜ SESSİZ HARF SIRALAMASI TESTİ**

Uyaran	Sayı	Erteleme süresi (sn)	Yanıt	Doğru
RLS	-	0		
PZB	-	0		
HJT	-	0		
GPV	-	0		
DLJ	-	0		
SCV	194	18		
NDJ	75	9		
FSB	28	3		
JCN	180	9		
BGS	167	18		
KNZ	20	3		
RDT	188	18		
KGM	82	9		
MBV	47	3		
TDH	141	9		
LRP	51	3		
ZVS	117	18		
PHK	89	9		
ZDG	158	18		
CZF	91	3		
Toplam doğru	-	-	-	

EK-4

YALE–BROWN OBSESYON KOMPULSİYON ÖLÇEĞİ

(Y–BOCS) – Açıklamalar ve Değerlendirme

1. OBSESİF DÜŞÜNCELERLE GEÇEN ZAMAN

Soru: Takıntılar ne kadar zamanınızı alıyor? (Obsesyonlar kısa ve gelip geçici olarak oluşuyorsa saat olarak zamanı belirtmek olanaklı olmayabilir. Bu durumlarda, ne kadar sıklıkla oluştuklarını sorup zamanı tahmin etmek gerekir. İstenmeyen düşüncelerin hangi sıklıkla görüldüğünü ve bir günün ne kadarını işgal ettiğini göz önüne alın. Şöyle sorun) : Takıntılı düşünceler ne sıklıkla aklınıza geliyor? (Aşırı olsa bile düşünceye dalma gibi ego ile uyumlu ve mantıklı düşünceleri göz önüne almayın).

0: Yok

1: Hafif (günde 1 saatten az) , veya kısa sürelerle gelip giden (günde 8 kereden az)

2: Orta (günde 1 – 3 saat) , veya sık sık kısa sürelerle gelip giden (günde 8 kereden fazladır, ancak hasta günün büyük kısmında obsesyonlardan uzaktır).

3: Ağır (günde 3 – 8 saat) , veya çok sık bir şekilde kısa süreli gelip giden (günde 8 kereden fazladır ve hastanın gününün büyük bir bölümünü işgal eder)

4: Çok ağır (Günde 8 saatten fazla) , veya neredeyse sürekli bir şekilde gelip giden obsesif düşünceler (sayılamayacak kadar çoktur ve obsesyonlar arası süre nadiren bir saati bulur).

2. OBSESİF DÜŞÜNCELERİN YAŞAMI ETKİLEMESİ

Soru: Takıntılarınız sosyal yaşamınızı veya işinizi ne kadar etkiliyor? Bu düşünceler nedeniyle yapmak isteyipte yapamadığınız şeyler oluyor mu?

(Hasta çalışmıyorsa, çalıştığında performansın ne kadar etkilenebileceğini, ev hanımıysa ev işlerini ne kadar aksattığını göz önünde tutunuz).

0: Hiç

1: Hafif, sosyal ve mesleki etkinlikleri çok hafif olarak etkileyen ancak performansın tümü göz önüne alındığında pek bir değişikliğe neden olmayan derecelerde etki

2: Orta, sosyal ve mesleki etkinlikleri etkilediği kesin olarak gözlenen ancak halen üstesinden gelinebilir durumda olan etki

3: Ağır, sosyal ve mesleki performansı belirgin olarak olumsuz etkileyen durum 4: Çok ağır, iş göremez durum

3.OBSESİF DÜŞÜNCELERLE BİRLİKTE OLAN RAHATSIZLIK HİSSİ

Soru: Takıntılarınız, bu düşünceleriniz sizi ne derece rahatsız ediyor? (Birçok vakada rahatsızlık anksiyete ile eşdeğerdir. Buna rağmen hastaların çoğu obsesyonlarının “rahatsız edici” olduğunu kabul etmelerine karşın ‘anksiyete’ yi reddederler. Burada sadece obsesyonların doğurduğu anksiyeteden bahsedilmektedir. Yaygın anksiyete ve diğer semtomlarla birlikte görülen anksiyeteyi bu bölümün kapsamı içine almamak gerekir).

0: hiç

1: hafif, arasıra olan ve fazla rahatsız edici olmayan

2: Orta derecede, sık olarak çok rahatsızlık veren ancak halen başedilebilir durumda olan

3: Ağır, çok sık olarak çok rahatsızlık veren

4: Çok ağır, neredeyse sürekli olan ve iş göremez duruma getiren rahatsızlık

4.OBSESİF DÜŞÜNCELERE DİRENÇ GÖSTERME

Soru: Takıntılara direnmek için ne kadar çaba harcıyorsunuz?

Bu düşünceler aklınıza gelince ne kadar sıklıkla onları kovmaya yada dikkatinizi başka şeylere vermeye çalışıyorsunuz? (Sadece bu düşünceleri uzaklaştırma çabalarını değerlendirin. Bu konudaki başarı veya başarısızlıkları dikkate almayın. Hastanın obsesif düşüncelere direnç sıklığı, bu düşünceleri kontrol altına almadaki yeteneği ile ilgili veya tamamen ilgisiz olabilir. Gördüğünüz gibi bu bölümde istenmeyen düşüncelerin şiddetinden çok kişinin sağlık derecesi sorgulanmaktadır. Bu yüzden hastanın çabası arttıkça, işlevlerinde daha az bozulma gözlenecektir. Obsesyonlar çok azsa hasta bunlara karşı direnç gösterme gereksinimi duymayabilir. Böyle durumlarda '0' puanı veririz).

0: Her zaman takıntılara karşı direnmek için bir çaba harcamaktadır veya semptomlar o kadar azdır ki bir çaba harcama gereksinimi duymamaktadır.

1: Çoğu zaman direnmeye çalışmaktadır. 2: Direnmek için bir miktar çabalamaktadır.

3: Tüm obsesyonlara teslim olmuş durumdadır. Ancak bu durumdan hoşnut değildir.

4: Tam ve gönüllü olarak tüm obsesyonlara boyun eğmiş durumdadır.

5.OBSESİF DÜŞÜNCELER ÜZERİNDEKİ KONTROLUN DERECEŚİ

Soru: Takıntılarınız üzerinde ne kadar kontrolunuz var?

Takıntılı düşünceleri durdurmada ya da dikkatinizi başka şeye yöneltmede ne kadar başarılısınız? (bir önceki bölümdeki direncin aksine hastanın obsesyonları kontrol edebilmesi daha çok istenmeyen düşüncelerin şiddeti ile ilişkilidir).

0: Tam kontrol edebiliyor.

1: Büyük oranda kontrol edebiliyor. Genellikle bir miktar çaba ve konsantrasyon ile obsesyonları durdurabiliyor veya dağıtabiliyor.

2: Orta derecede kontrol edebiliyor. Obsesyonları bazen durdurabiliyor veya dağıtabiliyor.

3: Az miktarda kontrol edebiliyor. Obsesyonları durdurmada nadiren başarılı olabiliyor. Sadece zorlukla dikkatini başka şeylere yöneltebiliyor.

4: Kontrol edemiyor. Kendi iradesi dışında olarak algılıyor. Çok nadir olarak düşüncesini bu konudan uzaklaştırabiliyor.

6.KOMPULSİF DAVRANIŞLAR İÇİN HARCANAN SÜRE

Soru: Tekrarlanan hareketleriniz için ne kadar zaman harcıyorsunuz? (Günlük yaşamsal faaliyetleri törensel davranışlarla yürütme varsa şu soru sorulmalıdır) : Çoğu kişinin günlük faaliyetler için harcadığı süreden (hastanın ritüeli örnek verilebilir; örneğin giyinmek için ne kadar fazla süre harcıyorsunuz / (kompulsiyonlar kısa ve gelip geçici ise, zamanı saat olarak belirtmek mümkün olmayabilir. Bu durumlarda, ne kadar sıklıkla oluştuklarını sorup zamanı tahmin etmek gerekir. Kompulsiyonların bir günde ne sıklıkta olduğu ve bir günün ne kadarını işgal ettiğinin birlikte değerlendirilmesi gerekir. Kompulsif davranışların bir kerede kaç defa tekrarlandığı değil, bir günde ne sıklıkla oluştuğu dikkate alınmalıdır. Örneğin, hasta bir günde 20 kere banyoya gidip ellerini 5 defa hızla yıkıyorsa, bu olayın görülmesi günde 5 kez veya (5x20) 100 kez değil, 20 keredir. Şu soruyu sorun Tekrarlanan hareketleri ne sıklıkla yapıyorsunuz? (Birçok durumda kompulsiyonlar gözle görülebilir davranışlardır [örn. el yıkama], ancak bazen dışarıdan görülmeyen kompulsif davranışlar da vardır [örn. içten kontrol etme]).

0: Hiç

1: Hafif (günde 1 saatten az zaman harcıyor) , veya kompulsif davranışın sıklığı az (günde 8 kereden az)

2: Orta derecede (günde 1-3 saat) veya sık kompulsif davranışlar (günde 8 kereden fazla olmasına karşın, günün büyük kısmı kompulsiyonlardan uzak geçiyor).

3: Ağır (3-8 saat arası süre kompulsiyonlarla geçiyor) veya çok sık kompulsif davranış gösteriyor (günde 8 kereden fazla ve günün büyük bir kısmı kompulsiyonlarla geçiyor).

4: Çok ağır (günde 8 saatten fazla zaman kompulsiyonlarla geçiyor) veya neredeyse sürekli olan kompulsif davranışlar (sayılamayacak sıklıkta, kompulsif davranışların arasında nadiren bir saat boşluk olur).

7.KOMPULSİF DAVRANIŞLARIN YAŞAMI ETKİLEMESİ

Soru: Tekrarlanan hareketleriniz sosyal yaşamınızı veya işinizi ne kadar etkilemektedir? Bu davranışlar nedeniyle yapmadığınız şeyler oluyor mu? (Hasta çalışmıyorsa, çalıştığında ne kadar performans elde edileceğini hesaplayınız).

0: Hiç

1: Hafif, sosyal ve mesleki etkinlikleri çok hafif olarak etkileyen ancak performansın tümü göz önüne alındığında pek bir değişikliğe neden olmayan etki.

2: Orta, sosyal ve mesleki etkinlikleri kesin olarak etkilediği gözlenen ancak halen üstesinden gelinebilir durumda olan etki.

3: Ağır, sosyal ve mesleki performansı belirgin olarak olumsuz etkileyen durum. 4: Çok ağır, iş göremez durumda.

8.KOMPULSİF DAVRANIŞLA BİRLİKTE OLAN RAHATSIZLIK HİSSİ

Soru: Tekrarlanan hareketi / hareketleri yapmanız engellenseydi ne hissederdiniz? (kompulsif davranışını durdurmaya zorlandığında hastanın duyduğu rahatsızlığın boyutunu derecelendirin. Birçok vakada, rahatsızlık kompulsif davranışın gerçekleştirilmesi ile geçer. Eğer görüşmecinin yargısı oluşan anksiyete durumunun kompulsiyonların engellenmesiyle azaldığı yönündeyseniz, şu soru sorulmalıdır: Tamamlandığı konusunda tatmin olana kadar tekrarlanan hareketlerinizi sürdürürken ne kadar sıkıntı duyarsınız?)

0: Hiç.

1: Hafif. Kompulsiyonları engellendiğinde çok az sıkıntı duyuyor; veya kompulsif davranış sırasında çok az sıkıntı duyuyor.

2: Orta derecede. Kompulsiyonları engellendiğinde sıkıntısının artabileceğini ancak halen başedilebilir durumda olduğunu belirtir; veya kompulsif hareketlere başladıktan sonra sıkıntısının artacağını ancak halen başedebildiğini belirtir.

3: Ağır. Eğer kompulsif davranışları engellenirse, belirgin ve çok rahatsız eden sıkıntılı durum veya kompulsif davranışlar gerçekleştirilirken anksiyetede belirgin ve rahatsız edici artış.

4: Çok ağır. Kompulsif davranışlarına müdahale edildiğinde, sıkıntıda ileri boyutlarda ve iş göremez duruma getiren artış veya kişiyi kompulsif davranışları gerçekleştirilirken iş göremez duruma sokan sıkıntı.

9.KOMPÜLSİF HAREKETLERE DİRENÇ GÖSTERME

Soru: Tekrarlanan hareketlere direnmek için ne kadar çaba harcıyorsunuz? (Sadece bu hareketleri uzaklaştırma çabalarını değerlendirin. Bu konudaki başarı veya başarısızlıkları dikkate almayın. Hastanın kompulsif hareketlere direnci bu hareketleri kontrol altına almadaki yeteneği ile ilgili veya tamamen ilgisiz olabilir. Gördüğümüz gibi, bu bölümde, kompulsiyonların şiddetinden çok, kişinin sağlık durumu sorgulanmaktadır. Bu yüzden hastanın çabası arttıkça, bu

işlevlerinde daha az bozulma gözlenecektir. Kompulsiyonlar çok azsa, hasta bunlara karşı direnç gösterme gereksinimi duymayabilir. Böyle durumlarda “0” puan veriniz).

0: Sorunların üstesinden gelmek için her zaman çaba harcamaktadır; veya semptomlar o kadar azdır ki bir çaba harcama gereksinimi duymaz.

1: Çoğu zaman direnmeye çalışır.

2: Direnmek için bir miktar çabalamaktadır.

3: Kompulsif davranışlara hiç direnç göstermemektedir ve teslim olmuş durumdadır. Bu durumdan hoşnut değildir.

4: Tam ve gönüllü olarak tüm kompulsiyonlara boyun eğmiş durumdadır.

10. KOMPULSİF DAVRANIŞLAR ÜZERİNDEKİ KONTROLÜN DERECEŚİ

Soru: Sizi tekrarlanan davranışları yapmaya zorlayan duygu ne kadar kuvvetli? (Daha sonra şu soruyu sorun): Tekrarlanan davranışlarınızı ne kadar kontrol edebiliyorsunuz? (Bir önceki bölümdeki direncin aksine, hastanın kompulsiyonları kontrol etmedeki yeteneği daha çok istenmeyen hareketlerin ciddiyet derecesi ile ilişkilidir).

0: Tam kontrol edebiliyor.

1: Büyük oranda kontrol edebiliyor. Davranışın yapılması için baskı hissetmesine karşın genellikle istemli olarak kontrol edebiliyor.

2: Orta derecede kontrol edebiliyor. Hareketleri yapmak için kuvvetli bir baskı hissediyor ancak güçlkle kontrol sağlayabiliyor.

3: Az miktarda kontrol. Kompulsiyonları durdurmak için çok fazla çaba harcaması gerekiyor. Sadece, zorlukla, geçiktirebiliyor.

4: Kontrol edemiyor. Kendi iradesi dışında olarak algılıyor. Hareketi ancak anlık olarak erteleyebiliyor

11. HASTANIN OBSESYON VE KOMPULSİYONLARINA BAKIŞ ACISI

Soru: Düşünce ve davranışlarınız mantıklı mı? (Daha sonra şu soru sorulmalıdır) : Tekrarlanan hareketlerinizi yapmasaydınız ne olurdu? Gerçekten bir şeyler olabileceğinden emin misiniz? (Görüşme sırasında izlediğiniz hastanın inanışlarına dayanarak, hastanın obsesyonuna / obsesyonlarına bakış açısını değerlendirin)

0: Mükemmel içgörü, tümüyle mantıklı.

1: İyi bir içgörü. Düşünce ve davranışlarının aşırı ve anlamsız olduğunun tam olarak farkında ancak anksiyetenin ötesinde dikkate alınacak bir şey olmadığına tam ikna olmuş gözüküyor.

2: Orta derecede bir içgörü. Gönülsüzce düşünce ve davranışlarının mantıksız görüldüğünü kabul eder, ancak kararsızdır. Gerçek olmayan birtakım korkuları olabilir ancak kesin bir inancı yoktur.

3: Zayıf içgörü. Düşünce ve davranışlarının anlamsız ve aşırı olmadığını düşünür.

4: İçgörüsü kaybolmuş, sanrılı. Düşünce ve davranışlarının mantıklı olduğunu düşünür. Tersine olan kanıtlara kayıtsızdır.

12. KAÇINMA

Soru: Takıntılı düşünceleriniz veya istemeden bazı hareketler yapacağınız endişesiyle herhangi bir şey yapmaktan, herhangi bir yere gitmekten veya herhangi biriyle olmaktan kaçındığınız oluyor mu? (Eğer evet yanıtını veriyorsa, şu soruyla devam edilmelidir): Bu kaçınma ne oranda oluyor? (kişinin olaylardan kasten kaçındığı durumları derecelendirin. Bazen kompulsiyonlar hastanın korktuğu şeylere dokunmaktan kaçınması şeklindedir. Örneğin, törensel bir şekilde çamaşır yıkaması kompulsiyon olarak değerlendirilir. Bu durum bir kaçınma davranışı değildir. Eğer kişi çamaşır yıkamaktan vazgeçerse, bu bir kaçınmadır).

0: Görünür bir kaçınma yok.

1: Hafif, çok az kaçınma davranışı var.

2: Orta, belirli bir miktar kaçınması var.

3: Ağır, epeyce kaçınma davranışı var ve bu durum belirgin.

4: Çok ağır, kaçınma davranışı oldukça yaygın. Hasta belirtilerini ortaya çıkarabilecek durumlardan kaçınmak için hemen her şeyi yapıyor.

13. KARARSIZLIĞIN DERECESESİ

Soru: Diğer kişilerin kolayca karar verebilecekleri ufak şeyler hakkında karar verirken zorluk çekiyor musunuz (örneğin sabahları ne giyeceğiniz konusunda)? (Takıntılı düşüncelere bağlı karar verme güçlüklerini ve gerçekçi sebeplere dayalı tereddütü bu değerlendirmeye katmayınız).

0: Yok.

1: Hafif, ufak şeyler hakkında karar vermekte biraz zorluk çekiyor.

2: Orta, hasta, başkalarının üzerinde bir kez daha düşünmeyecekleri önemsiz konularda bile karar vermekte güçlük çektiğini kendiliğinden belirtiyor.

3: Ağır, sürekli olarak önemsiz şeyleri zihninde ölçüp biçme. 4: Çok ağır, hiçbir karar veremez, iş göremez durumdadır.

14. AŞIRI SORUMLULUK DUYMA

Soru: Kendi kontrolünüzde olmayan olayların sonuçlarından suçluluk duyma eğiliminiz var mı? Başkalarının başına gelen olaylarda da kendinizi sorumlu hissediyor musunuz?

0: Yok.

1: Hafif, sadece sorulduğunda hastanın belli belirsiz sözünü ettiği sorumluluk duygusu.

2: Orta, hasta, kendi kontrolu dışındaki olaylarda bile aşırı sorumluluk hissettiğini kendiliğinden ifade ediyor.

3: Ağır, bu türden düşünceler ileri derecede belirgin ve yaygındır. Kendi kontrolu dışındaki olaylardan sorumlu olduğuna derinden inanmaktadır. Kendini anlamsız hatta saçma bir şekilde suçlar.

4: Çok ağır, sanrısız bir sorumluluk duygusu. (Örneğin kişinin binlerce kilometre uzağında olan bir depremin kendisi kompulsiyonlarını yapmadığı için olduğuna inanması).

15. HAREKETLERDE BELİRGİN AZALMA VE RAHATSIZLIK HİSSİ

Soru: Çok dikkatli yapmak zorunda olduğunuzu hissettiğiniz için bir işe başlamada ve bitirme zorluğunuz oluyor mu? Günlük işleriniz gereğinden çok zaman alıyor mu? (depresyona ikincil olarak gelişen psikomotor yavaşlamadan ayırınız. Özel obsesyonlar tanımlanamasa bile, olağan işler için harcanan zamanın uzamasını derecelendirin).

0: Hiç yok.

1: Hafif, başlama ve bitirmede arasına olan gecikme.

2: Orta, olağan işlerin sıklıkla uzaması ancak geç de olsa mutlaka tamamlanması. Sıklıkla geç tamamlanması.

3: Ağır, olağan işlemlere başlama ve bitirmede olan yaygın ve belirgin zorlama. (Genellikle işin uzaması.)

4: Çok ağır, işlemin tümünde yardım görmeden olağan işlemlere başlayamama ve tamamlayamama.

16. PATOLOJİK KUŞKU

Soru: Belleğinize güvenmediğiniz veya algılarınız (Örneğin gördüğünüz, işittiğiniz ve dokunduğunuz şeyler) konusunda emin olmadığınız oluyor mu? Neyi yapıp neyi yapmadığınız kuşkusu sizi ne derecede rahatsız ediyor?

0: Hiç.

1: Hafif, sadece sorulduğu zaman ifade edilen hafif kendine olan kuşku.

2: Orta, fikirler kendiliğinden belirtiliyor. Hasta kendisine olan kuşkuculuğundan rahatsız. performansı bir miktar etkilemesine rağmen başedilebilir boyutlarda.

3: Ciddi, algılar ve bellek konusundaki kararsızlık belirgin durumda. Kuşkuculuk sık sık performansı olumsuz olarak etkiliyor.

4: İleri, algılama hakkındaki kuşkular devamlılık kazanmış. Kişi kendinden kuşkulandığından hemen tüm etkinlikleri bozulmuş durumdadır. İş göremez durumdadır. (örneğin hasta “Gördüklerime aklım güvenmiyor.” diye belirtir).

17. GENEL ŞİDDET

Hastanın hastalığının ağırlığı hakkında görüşmecinin edindiği kanı. 0’ dan (hastalığın olmama durumu), 6’ ya (en ciddi hastalık) kadar derecelendirilir. (Hasta tarafından belirtilen rahatsızlığı, gözlenen belirtileri ve bildirilen işlevsel yetersizlik durumlarını dikkate alın. Sizin kanınız, hem bu bilgilerden genel bir sonuca varılması bakımından hem de bilgilerin güvenilirlik ve doğruluğunu belirlemek için gereklidir. Bu kanıya görüşmeyi yaparken elde ettiğiniz bilgilerin ışığında varmalısınız).

0: Hastalık yok.

1: Hafif, kuşkulu veya geçici hastalık. İşlevsel bozukluk yok. 2: Hafif belirtiler. Az miktarda işlevsel bozukluklar.

3: Orta şiddette semptomlar. Çabayla işlevlerini yerine getirilebiliyor. 4: Orta – ağır şiddette semptomlar. İşlevler kısıtlanmış.

5: Ağır semptomlar. Büyük oranda ancak yardımla işlevlerini yerine getirebiliyor.

6: Çok ağır semptomlar. Tümüyle iş göremez durumda

18. GENEL DÜZELME

Kendi kanınıza göre ilaç tedavisine bağlı olsun olmasın hastanın durumunda ilk derecelendirme yapıldığı dönemden bu yana olan iyileşme.

0: Çok daha kötü.

1: Daha kötüye gidiş.

3: Değişiklik yok.

4: Çok az iyileşme var.

5: Epeyce iyileşme var.

6: Çok fazla iyileşme var.

19. GÜVENİLİRLİK

Derecelendirme puanlarının güvenilirliğini puanlandırın. Güvenirliği etkileyen faktörler hastanın doğal iletişim yeteneği ve hasta ile işbirliğinin kurulamamasıdır. Obsesif kompulsif semptomların tipi ve ciddiyeti, hastanın düşüncesini yoğunlaştırmasını, dikkatini ve rahat konuşabilmesini etkileyebilir. (Bazı obsesyonların içeriği nedeniyle hasta konuşma sırasında kullandığı kelimeleri dikkatle seçiyor olabilir).

0: Mükemmel. Elde edilen bilgilerin doğruluğundan hiçbir kuşku yok.

1: İyi. Güvenilirliği kötü yönde etkileyen faktörler olabilir.

2: Orta. Bazı faktörler güvenilirliği kesin olarak etkilemiştir.

3: Zayıf. Çok az oranda güvenilir.

Y-BOCS SEMPTOM KONTROL LİSTESİ

Varolan tüm semptomları işaretleyiniz. Birincil semptomları “P” ile işaretleyiniz. (Değerlendirme yapanın, hastanın bahsettiği davranışların, basit fobi veya hipokondriyaziae ait değil, obsesif kompulsif bozukluğa ait olduğundan emin olması gereklidir. “*” ile işaretlenen septomlar obsesif kompulsif bozukluğa ait olabilir veya olmayabilir).

ŞİMDİ GEÇMİŞTE SALDIRGANLIK OBSESYONLARI

- Kendine zarar vereceğinden korkma
- Başkalarına zarar vereceğinden korkma
- Şiddet içeren veya korkutucu imgeler
- Müstehcen veya hakaret edici sözler söyleme korkusu
- Utanılacak birşey yapmaktan korkma*
- İstenmeyen dürtüleri yapmaktan korkma (örneğin, arkadaşını yaralama)
- Çalacağından korkma
- Dikkatsizlik nedeniyle başkalarına zarar verme korkusu (örneğin, çarpma/kaçma motorlu araç kazası)

KİRLLENME OBSESYONLARI

- Vücut atık veya salgılarından (örneğin, idrar, dışkı, tükürük) kaygılanmak veya iğrenmek veya mikroplardan kaygılanmak
- Çevre kirliliğinden aşırı kaygı duymak (örneğin, asbestoz, radyasyon, toksit atıklar)
- Evde kullanılan maddelerden aşırı kaygılanmak (örneğin, temizlik maddeleri, çözücüler)
- Hayvanlardan aşırı derecede korkmak (örneğin, böcekler)
- Yapışkan maddeler veya atıklardan rahatsız olmak
- Kontaminasyon nedeni ile hastalanma kaygısı
- Başkalarına hastalık etkeni bulaştırma kaygısı (saldırgan)
- Sadece kontaminasyon halinde ne hissedeceğinden kaygılanmak, sonuçlarını düşünmek

- Diğer

ŞİMDİ GEÇMİŞTE CİNSEL OBSESYONLAR

- Yasaklanmış veya sapıklık derecesinden cinsel düşünce, görüntü veya dürtüler
- Çocuklar veya incest ilişkiye ile ilgili
- Homoseksüel ilişki ile ilgili*
- Başkalarına karşı cinsel davranış (saldırgan)*
- Diğer

BİRİKTİRME / SAKLAMA OBSESYONLARI

(Hobiler ve maddi ve manevi değeri olan eşyalar ile karıştırılmamalıdır)

DİNİ OBSESYONLAR

- Kutsal şeylere karşı hürmetsizlik veya günah ile ilgili
- Doğru/Yanlış kavramları ile aşırı ilgi

EŞYALARIN SİMETRİKLİĞİ VE DÜZENİ İLE İLGİLİ OBSESYONLAR

- Doğaüstü düşünce ile birlikte (örneğin, eşyaların yerinde olmaması halinde annesinin başına kaza geleceğini)
- Doğaüstü düşünceler olmadan

DİĞER OBSESYONLAR

- Bilme veya hatırlama ihtiyacı
- Belirli şeyleri söyleme korkusu
- Doğru şeyi söylememe korkusu
- Bir şeyler kaybetme korkusu
- İstenmeyen (dehşet içermeyen) görüntüler
- Anlamsız sesler, kelimeler veya müzik duyma
- Belirli seslerden veya gürültüden rahatsız olma*
- Uğurlu veya uğursuz sayılar
- Özel anlamı olan renkler

- Batıl itikatlar
- Diğer

SOMATİK OBSESYONLAR

- Hastalık ile ilgili*
- Vücudun bir parçası veya görünüm ile aşırı ilgili (örneğin dismorfofobi)*
- Diğer

ŞİMDİ GEÇMİŞTE TEMİZLEME/YIKAMA KOMPULSİYONLARI

- Aşırı veya törensel el yıkama
- Aşırı veya törensel duş, banyo, diş fırçalama veya giyime ileri derecede dikkat
- Ev eşyalarının veya diğer cansız nesnelerin temizliği ile aşırı ilgili
- Kirletici maddeler ile teması önleyen veya yok eden diğer önlemler
- Diğer

TEKRARLAYICI TÖRENSEL DAVRANIŞLAR

- Tekrar okuma veya yazma
- Rutin hareketleri tekrarlama gereksinimi (örneğin, kapıdan girme / çıkma, sandalyeye oturma / kalkma)
- Diğer

SAYMA KOMPULSİYONLARI

SIRALAMA / DÜZENLEME KOMPULSİYONLARI BİRİKTİRME / TOPLAMA KOMPULSİYONLARI

[Hobiler, maddi ve manevi değeri olan şeylerin toplanması ile karıştırılmamalıdır. (örneğin, eski mektupları dikkatle okumak, eski gazeteleri düzenlemek, ufak tefek şeyleri sınıflandırmak, işe yaramaz şeyleri biriktirmek)]

DİĞER KOMPULSİYONLAR

- **Zihinsel törenler (kontrol ve sayma dışında)**
- **Aşırı liste hazırlama**
- **Söyleme, sorma veya itiraf etme gereksinimi**
- **Dokunma, vurma veya ovalama gereksinimi***
- **Göz kırpma veya gözlerini dikme törensi davranışları***
- **Kendine; başkalarına zarar gelmemesi veya kötü olaylara karşı önlem alma (kontrol etme değil)**
- **Tören haline gelmiş yemek yeme alışkanlıkları ***
- **Diğer**

