

# Şizofrenide Klozapine Yetersiz Yanıt Nedeniyle Tedavi Güçlendirme: Güçlendirme Yapılan ve Yapılmayan Hastaların Karşılaştırılması



Şevin HUN ŞENOL<sup>1</sup>, Gamze GÜRCAN<sup>2</sup>, Aygün ERTUĞRUL<sup>3</sup>, Sevilay KARAHAN<sup>4</sup>,  
A. Elif ANIL YAĞCIOĞLU<sup>5</sup>

## ÖZET

## SUMMARY

### Augmentation of Clozapine Due to Inadequate Treatment Response in Schizophrenia: Comparison of Patients with Augmented and Non-augmented Treatments

**Amaç:** Klozapin, tedaviye dirençli şizofreni hastalarında halen altın standart olan bir antipsikotiktir. Bu çalışmada, şizofreni hastalarında klozapin güçlendirme yöntemlerinin incelenmesi ve güçlendirme yapılan ve yapılmayan hastaların sosyodemografik, klinik özellikler ve remisyon durumları açısından karşılaştırılması amaçlanmıştır.

**Objective:** Clozapine is considered to be a gold standard antipsychotic in treatment resistant schizophrenia. This study aims to investigate clozapine augmentation methods utilized in schizophrenia and compare the sociodemographic characteristics, clinical features and remission states of patients whose treatments are augmented and not.

**Yöntem:** Çalışmaya DSM-IV tanı kriterlerine göre şizofreni tanısı alan ve klozapin tedavisi kullanan 122 poliklinik hastası dâhil edilmiştir. Hastalara DSM-IV Eksen I bozuklukları için yapılandırılmış klinik görüşme formu, Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği, Klinik Genel Değerlendirme Ölçeği, İşlevselliğin Genel Değerlendirilmesi Ölçeği, Calgary Şizofrenide Depresyon Ölçeği, Panik Agorafobi Ölçeği, Yale-Brown Obsesyon ve Kompulsiyon Ölçeği ve Yetiyitimi Değerlendirme Çizelgesi II uygulanmıştır. Remisyon durumu Şizofrenide Remisyon Çalışma Grubu'nun önerdiği şizofrenide remisyon kriterleri ile saptanmıştır.

**Method:** This study included 122 outpatients diagnosed with DSM-IV schizophrenia. Patients were assessed with the Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders, Positive and Negative Syndrome Scale, Clinical Global Impression Scale, Global Assessment of Functioning, Calgary Depression Scale for Schizophrenia, Panic Agoraphobia Scale, Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale and the World Health Organization Disability Assessment Schedule II. The remission state of the patients was assessed utilizing the Remission in Schizophrenia Working Group criteria for schizophrenia.

**Bulgular:** Klozapine güçlendirme amacıyla en sık olarak ikinci bir antipsikotik eklendiği saptanmıştır. Tedavisi güçlendirilen hastaların daha yüksek dozda klozapin kullandığı ve remisyonla daha az oranda girdikleri gösterilmiştir. Şizofreni ile ilgili yüksek genel psikopatoloji şiddet, depresyon, obsesif belirtiler, yeti yitimi ve düşük işlevsellik, klozapin güçlendirme grubunda daha yüksek oranda saptanmıştır. Klozapin öncesi antipsikotik kombinasyon kullanım öyküsünün klozapin tedavisini güçlendirmeyi öngören bir özellik olduğu saptanmıştır.

**Results:** Combined antipsychotic drug use was the most prevalent method utilized for clozapine augmentation. Patients on augmentation treatment were on higher daily clozapine doses and their remission rates were lower. In addition, the severity of psychopathology related with schizophrenia and comorbid symptoms, the level of functioning and disability were worse in this particular patient group. History of antipsychotic combination use prior to clozapine was found to predict the future use of clozapine augmentation.

**Sonuç:** Klozapini en sık güçlendirme yöntemi olarak ikinci bir antipsikotik tedaviye eklendiği görülmektedir. Klozapin tedavisi güçlendirilen hasta grubu, klozapin tedavisi başlanmadan önce de "tedavisi daha zor" bir hasta grubunu temsil etmektedir.

**Conclusion:** Adding a second antipsychotic seems to be the most common method of augmenting clozapine treatment in schizophrenia. The group of patients whose clozapine treatment is augmented appears to represent a "more difficult to treat" patient group before clozapine is initiated.

**Anahtar Sözcükler:** Şizofreni, klozapin, güçlendirme, tedaviye direnç

**Keywords:** Schizophrenia, clozapine, augmentation, treatment resistant

**Geliş Tarihi:** 15.07.2019, **Kabul Tarihi:** 26.04.2020, **Çevrimiçi Yayın Tarihi:** 23.10.2020

<sup>1</sup>Uzm., Şanlıurfa Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Psikiyatri Klin., Şanlıurfa, <sup>2</sup>Uzm., Yozgat Akdağmadeni Devlet Hastanesi, Psikiyatri Klin., Yozgat, <sup>3,5</sup>Prof., Hacettepe Üniv. Tıp Fak., Ruh Sağlığı ve Hastalıkları AD, <sup>4</sup>Dr. Öğr. Üyesi, Hacettepe Üniv. Tıp Fak., Biyoistatistik AD, Ankara.

**ŞHŞ:** <https://orcid.org/0000-0001-6825-2501>, **GG:** <https://orcid.org/0000-0001-9896-8869>, **AE:** <https://orcid.org/0000-0001-9885-9849>, **SK:** <https://orcid.org/0000-0002-8692-7266>, **AEAY:** <https://orcid.org/0000-0002-3269-150X>

**Dr. A. Elif Anıl Yağcıoğlu, e-posta:** [eanil@hacettepe.edu.tr](mailto:eanil@hacettepe.edu.tr)

## GİRİŞ

Klozapinin şizofreni tedavisinde hem birinci kuşak hem de ikinci kuşak antipsikotiklere karşı üstünlüğünü gösteren çok sayıda randomize kontrollü ve meta-analiz çalışmaları bulunmaktadır (Taylor ve Duncan-McConnell 2000, Chakos ve ark. 2001, Wahlbeck ve ark. 1999, Wahlbeck ve ark. 2000, Leucht ve ark. 2009, Leucht ve ark. 2013). Yakın dönemde yapılan bir geniş örneklemli Cochrane veri tabanı meta-analiz çalışmasında klozapinin şizofreninin pozitif belirtilerinin tedavisinde hem kısa hem uzun dönem çalışmalarda en etkili antipsikotik olduğu, bu üstün etkinin toplam ve negatif belirtiler için kısa dönemli çalışmalarda da söz konusu olduğu gösterilmiştir. Aynı çalışmada tedavi öncesi bulunan yüksek düzeydeki psikoz puanlarının daha iyi sonlanmayı yordadığı ve tedavi için gerekli sayı (number needed to treat) değerinin 9 olduğu saptanmıştır (Siskind ve ark. 2016). Güncel bir diğer meta-analiz çalışmasında ikinci kuşak antipsikotiklerin uzun dönem başa baş karşılaştırmasında da psikopatoloji açısından yine klozapin, olanzapin ile birlikte diğer tüm ikinci kuşak antipsikotiklere üstün bulunmuştur (Kishimoto ve ark. 2019). Bu veriler doğrultusunda tedaviye dirençli şizofreni hastalarının tedavisinde günümüzde gelinen noktaya bakıldığında klozapin etkisi en fazla ve tutarlı kanıtlarla gösterilen, halen tedaviye dirençli şizofrenide tedavi kılavuzlarında önerilen ve “altın standart” olarak görülen en önemli ilaçtır (Moore ve ark. 2007, Lehman ve ark. 2004, NICE 2014, Taylor 2017).

Şizofreni tedavisindeki bu üstün yerine rağmen klozapin ile tedavi edilen hastaların %45-70'i klozapin tedavisine yetersiz veya kısmi yanıt göstermektedir (Vayisoğlu ve Anıl Yağcıoğlu 2013, Tiihonen 2009). Siskind ve arkadaşlarının (2016) meta-analiz çalışması üzerinde yapılan bir ek incelemede, klozapinin şizofreni tanısı olan hastaların %40'ında tedaviye yanıt ile sonuçlandığı, ancak %12-20 tedaviye ultra-dirençli olan bir grup şizofreni hastası olduğu belirtilmiştir (Siskind ve ark. 2017). Kısmi yanıt elde edilen bu hastaların tedavisinde çeşitli güçlendirme yöntemleri önerilse de, birinci ve ikinci sıra tedavilere yanıtızsız kalmış bu grubun tedavisinde kanıtların yetersizliği ve heterojenitesi nedeniyle güçlük yaşanmaktadır. Güçlendirme yöntemlerinin büyük bir bölümünü klozapine kısmi yanıt veren şizofreni hastalarında tedaviye bir başka antipsikotik ilaç eklenmesi oluşturur. Tedaviye dirençli şizofrenide, ikinci bir antipsikotik ilaç ekleyerek güçlendirmenin yanı sıra tedaviye antidepresanlar, duygudurum dengeleyicileri, glutamaterjik ilaçlar, seks hormonları, kolinesterazlar ve fosfodiesteraz inhibitörlerinin eklenmesi de araştırılmıştır. Şizofreni tedavisinde klozapini özellikle, fluvoksamin, duloksetin, mirtazapin, omega 3 yağ asitleri ve elektrokonvulzif tedavi (EKT) ile güçlendirme ile ilgili olumlu sonuçlar bildirilse de bu tedavilerle ilgili kanıt düzeyinin ek araştırmalarla artırılması gerekmektedir (Sommer ve ark. 2012, Gürel ve Anıl Yağcıoğlu 2018, Anıl Yağcıoğlu ve Gürel 2018).

Bu çalışmada Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Bölümü'nde ayaktan şizofreni tanısıyla izlenen ve klozapin tedavisine geçilmiş ancak tedaviye yetersiz yanıt veren hastalarda klozapin güçlendirme yöntemlerinin incelenmesi, güçlendirme tedavisi uygulanan ve uygulanmayan hasta gruplarının sosyodemografik, klinik özellikler, remiyon durumu açısından karşılaştırılması ve güçlendirmeyi anlamlı olarak öngören değişkenlerin varlığının incelenmesi amaçlanmıştır.

## YÖNTEM

### Araştırmanın Örneklemi

Klozapin kullanan şizofreni hastalarını değerlendiren bu çalışmada, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi (HÜTF) Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Polikliniği'ne başvuran hastalar kesitsel olarak değerlendirilmiştir. Çalışmaya hasta alımı Ocak 2015-Mart 2016 tarihleri arasında yapılmıştır. DSM-IV (Amerikan Psikiyatri Birliği-APA 1994) şizofreni tanı ölçütlerini karşılayan, 18-65 yaş arasında ve az 6 haftadır klozapin tedavisi kullanan hastalar çalışmaya davet edilmiş ve bilgilendirilmiş onam formunu imzalayan hastalar çalışmaya dâhil edilmiştir. Araştırmanın amacı ve deseni Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nda değerlendirilmiş ve onay alınmıştır (Etik Kurul No: GO15-4801).

Toplam 147 hastaya ulaşılmış, 13 hasta çalışmaya katılmayı reddetmiş, tanı doğrulaması için uygulanan SCID görüşmesi sonrası 11 hastaya şizoafektif bozukluk tanısı konmuş olduğu için ve 1 hasta Parkinson hastalığı nedeniyle klozapin kullandığı için çalışmaya dâhil edilmemiştir. Böylece toplam 122 hasta araştırmaya alınmıştır.

Klozapine yetersiz yanıt, temelde pozitif psikotik belirtilere yetersiz yanıt olarak değerlendirilmiş ve kullanılan güçlendirme yöntemleri bu amaçla eklenen tedaviler olarak incelenmiştir. Güçlendirme amacıyla kullanılan yöntemlerle ilgili bilgiler hem hasta görüşmeleri, hem de hasta kayıtlarında mevcut olan özgül verilerden sağlanmıştır. Görüşme ve hasta kayıtlarının incelenmesi sonrasında güçlendirme amaçlı olmadığı tespit edilen ek psikotrop kullanımları analiz dışı bırakılmıştır.

### Klinik Değerlendirmede Kullanılan Ölçekler

Tüm hastalara şizofreni tanısını doğrulamak amacı ile yapılandırılmış klinik görüşme SCID-I (Özkürkçügil ve ark. 1999) uygulanmıştır. Şizofreni tanısı doğrulanan tüm hastalar için Tablo 1'de yer alan temel sosyodemografik ve klinik bilgilerin de yer aldığı bir veri formu doldurulmuş, değerlendirme sırasında mevcut sigara kullanımının olup olmadığı da sorgulanmıştır. Psikopatolojiyi oluşturan belirtilerin varlığı ve şiddeti ile yeti yitimi düzeyinin incelenmesi amacıyla hastalara Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (Positive and Negative Syndrome Scale-PANSS) (Kay ve ark. 1987,

Kostakoğlu ve ark. 1999), Klinik Genel Değerlendirme Ölçeği (Clinical Global Impression Scale-CGI) (Guy ve ark. 1976), İşlevselliğin Genel Değerlendirilmesi Ölçeği (Global Assessment of Functioning-GAF) (Endicott ve ark. 1976), Calgary Şizofrenide Depresyon Ölçeği (Calgary Depression Scale for Schizophrenia-CDSS) (Addington ve ark. 1990, Aydemir ve ark. 2000), Yale-Brown Obsesyon Kompulsiyon Ölçeği (Yale Brown Obsessive-Compulsive Scale-YBOCS) (Goodman 1989, Karamustafaloğlu ve ark. 1993, Tek ve ark. 1995), Panik Agorafobi Ölçeği (Panic and Agoraphobia Scale) (Bandelow ve ark. 1995, Tural ve ark. 2000) ve Dünya Sağlık Örgütü-Yeti Yitimi Değerlendirme Çizelgesi (World Health Organization Disability Assessment Schedule-II-WHO-DAS-II) (WHO 1999, Uluğ ve ark. 2001) uygulanmıştır. Hastaların kesitsel olarak remisyon ölçütlerini karşılama durumu “Şizofrenide Remisyon Çalışma Grubu” nun (Andreasen ve ark. 2005) belirlemiş olduğu PANSS görüşmesine dayalı kriterler esas alınarak saptanmıştır. Değerlendirme görüşmesinden, dosya notlarından ve hastayı izleyen doktordan edinilen bilgilere göre son altı ay içinde klinik durumun stabil olması, hastaneye yatışın olmaması, tedavi şemasında değişiklik olmaması ve psikopatoloji şiddetinde belirgin değişiklik gözlenmemesi kriterleri kullanılarak hastaların semptomatik remisyon durumu belirlenmiştir.

### **Klinik Laboratuvar İncelemeleri**

Güçlendirme tedavisi kullanan ve kullanmayan hastalarda klozapin kan düzeylerinin incelenmesi de planlanmıştır. Bu amaçla hastanın klinikte rutin vizitler esnasında tetkik ettirmiş olduğu kan klozapin, norklozapin düzeyleri, klozapin/norklozapin oranları hasta dosyalarından ve elektronik veri sisteminden bulunmuştur. Kan klozapin düzeyi son ilaç dozu alındıktan 12 saat sonra vadi konsantrasyonu (trough concentration) Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi (High Performance Liquid Concentration-HPLC) yöntemi kullanılarak ölçülmüştür. Değerlendirme görüşmesi esnasında hastanın kullandığı klozapin dozu değişmemiş ve bu dozda ilaç kullanırken son iki ay içinde kan tetkiki yaptırmış ise bu değerler kaydedilmiştir.

### **İstatistiksel Değerlendirme**

İstatistiksel değerlendirme IBM SPSS for Windows Version 22.0 paket programında yapıldı. Sayısal değişkenler ortalama±standart sapma veya median [minimum–maksimum] değerler ile özetlendi. Kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde ile gösterildi. Gruplar arasında kategorik değişkenler bakımından farklılık olup olmadığı ki kare testi veya Fisher kesin test ile araştırıldı. Sayısal değişkenlerin normal dağılım gösterip göstermediği Kolmogorov Smirnov testi ile, varyansların homojenliği ise Levene testi ile incelendi. Sayısal değişkenler bakımından iki bağımsız grup arası farklılıklar, parametrik test varsayımlarının sağlanması durumunda bağımsız

gruplarda t testi ile incelendi. Parametrik test varsayımlarının sağlanmaması durumunda ise iki grup karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi kullanıldı. Sayısal değişkenler arasında ilişki olup olmadığı Spearman korelasyon katsayısı ile araştırılmıştır. Klozapin öncesi ve sonrası kategorik değişkenlerde değişiklik olup olmadığı McNemar testi ile incelendi. Klozapin tedavisi sonrası remisyona girme durumunu ve güçlendirme yapılmasını öngörebilecek faktörler çoklu adım- sal lojistik regresyon analizi ile belirlendi. Anlamlılık düzeyi  $p<0,05$  olarak alındı.

## **BULGULAR**

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Polikliniği'ne Ocak 2015-Mart 2016 tarihlerinde başvuran ve klozapin kullanan 122 hasta çalışmaya alınmış ve tüm hastaların yaş ortalaması 41,4 ( $\pm 10,6$ ) bulunmuştur. Hastaların çoğunun erkek (%53,3) ve bekar (%70,5) olduğu, ortalama eğitim sürelerinin 11,5 ( $\pm 3,5$ ) yıl olup, çoğunun lise mezunu olduğu (%47,5) görülmektedir. Ek olarak, çalışmaya katılan hastaların büyük oranının illerde yaşadığı (%95,9) belirlenmiştir.

Tüm grupta hastalık başlangıç yaşı ortalama 21,7 ( $\pm 6,2$ ) yıldır. Klozapin tedavisine geçiş nedeni %90,2 tedaviye direnç olarak belirlenmiştir. Klozapin başlanmasına kadar geçen süre ortalama 118,3 ( $\pm 92,7$ ) aydır. Tüm grubun ortalama PANSS toplam puanı 58,56 ( $\pm 17,52$ ), WHO-DAS-II puanı 27,95 (19,37), CGI-Şiddet puanı 3,56 (1,08) olarak belirlenmiştir. Hastaların GAF puanları çoğunlukla 41-60 (s:66, %45,1) ve 61-80 (s:37, %30,4) aralığındadır.

Dosya notlarından ve hastadan elde edilen bilgiler ile hastaların klozapini güçlendirme tedavisi kullanıp kullanmadıkları değerlendirilmiştir. Çalışmaya katılan hastaların %26'sının (s=32) halen klozapini güçlendirme tedavisi kullandığı, %74'ünün (s=90) kullanmadığı belirlenmiştir. Hastaların %16'sının (s=21) geçmişte bir dönem güçlendirme tedavisi kullandığı saptanmıştır. Hastaların kesitsel değerlendirme görüşmesi esnasında güçlendirme ile ilgili bilgiler öğrenilmiş ve örneklem güçlendirme tedavisi kullanan ve kullanmayan hastalar olarak gruplandırılmıştır.

Klozapini güçlendirme tedavisi kullanan ve kullanmayan hastalar yaş, cinsiyet, eğitim süresi, ailede ruhsal hastalık ve psikotik bozukluk bulunması ile sigara kullanımları açısından karşılaştırıldığında arada fark bulunmamıştır. Klozapin tedavisi güçlendirilen ve güçlendirilmeyen hastaların arasında klozapin öncesi ve sonrası çalışma durumu, medeni durum, hastalık başlangıç yaşı, klozapine geçiş süresi ve klozapin kullanım süresi açısından fark bulunmamıştır (Tablo 1). Klozapin tedavisi güçlendirilen ve güçlendirilmeyen hastaların klozapin öncesi kullandıkları toplam antipsikotik sayıları ve tipik/atipik kombine antipsikotik kullanımları sorgulanmış ve aralarında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Klozapin tedavisine direnç nedeniyle güçlendirme kullanan

**Tablo 1.** Klozapini Güçlendirme Tedavisi Kullanan ve Kullanmayan Hastaların Sosyodemografik ve Klinik Özellikleri

	Güçlendirme Kullanan Hasta Grubu (s=32)		Güçlendirme Kullanmayan Hasta Grubu (s=90)		p
	Sayı (n)	%	Sayı (n)	%	
Cinsiyet					
Kadın	17	53,1	40	44,4	0,523
Erkek	15	46,9	50	55,6	
Ailede Ruhsal Hastalık Öyküsü					
Var	20	62,5	55	61,1	1,000
Yok	12	37,5	35	38,9	
Ailese Psikotik Bozukluk Öyküsü					
Var	12	37,5	36	40	0,970
Yok	20	62,5	54	60	
Sigara Kullanımı					
Var	16	50,0	31	34,4	0,180
		Ort. ± SS	Ort. ± SS		p
Yaş		40,9±9,4	41,5±11,0		0,776
Eğitim Süresi (yıl)		10,9±3,7	11,8±3,4		1,000
Hastalık Başlangıç Yaşı		20,9±5,3	22,7±7,0		0,121
Klozapin Kullanım Süresi (ay)		109,8±62,6	110,1±68,4		0,970
Klozapin Başlanmasına Kadar Geçen Süre (ay)		113,5±85,3	113,6±85,5		0,984

hastalarda, klozapin öncesi antipsikotik kombinasyonu kullanım durumu da incelenmiştir. Güçlendirme kullanan hastaların kullanmayan gruba göre geçmişte, klozapin öncesi tedavi sürecinde de, daha sık kombine antipsikotik kullandığı (s=18, %56,3 x s=24, %30) ve gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunduğu saptanmıştır (p=0,017). Güçlendirme kullanan ve kullanmayan hastaların sosyodemografik ve önemli klinik özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Klozapini güçlendirme tedavisi kullanan ve kullanmayan hastaların kullandıkları klozapin dozu, kan klozapin ve norklozapin düzeyi ile klozapin/norklozapin oranı karşılaştırıldığında, güçlendirme kullanan hastaların klozapin dozunun istatistiksel açıdan daha düşük olduğu saptanırken, klozapin kan düzeyi için böyle bir fark bulunmamıştır (Tablo 2).

Hastaların kullandıkları güçlendirme yöntemleri incelendiğinde, en sık atipik antipsikotik tedavi ekleme (%56,3) yönteminin kullanıldığı görülmüştür. Hastaların

**Tablo 3.** Güçlendirme Tedavisi Kullanmakta Olan Hastalarda Kullanılan Klozapini Güçlendirme Yöntemleri

	Hasta Sayısı (s)	(%)
Atipik AP*	18	%56,3
Tipik AP**	7	%21,9
DD	3	%9,4
Benzodiazepin	1	%3,1
EKT	3	%9,4
TOPLAM	32	%100

AP: Antipsikotik, DD: Duygudurum Düzenleyici, EKT: Elektrokonvulzif Tedavi  
\*Atipik AP Kullanım Sıklığı : Risperidon >Amisulpirid>Aripiprazol>Sulpirid>Ketiyoapin=Olanzapin  
\*\*Tipik AP Kullanım Sıklığı : Flufenazin> Zuckloptentiksol

kullandıkları güçlendirme tedavilerinin çeşitleri Tablo 3'te verilmiştir. İnceleme anında güçlendirme amacıyla her hastada kullanılan tek bir ana tedavi olduğu görülmektedir.

Klozapin tedavisini güçlendirme kullanan ve kullanmayan hastaların hem şizofreni psikopatolojisiyle ilgili, hem de ek tanı belirtileri ve yeti yitimi ile ilişkili ölçek puanları karşılaştırıldığında güçlendirme kullanan hastaların PANSS, Calgary Şizofrenide Depresyon Ölçeği, YBOCS obsesyon alt ölçeği ve toplam, Klinik Genel Değerlendirme- Hastalık Şiddeti ve Yeti Yitimi Değerlendirme Çizelgesi Ölçeği puanları anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır. Ek olarak, klozapin tedavisini güçlendirme kullanan hastaların hem şizofreni, hem de ek tanılarına ait belirti şiddetinin daha düşük, işlevsellik düzeylerinin daha yüksek ve yeti yitimi düzeylerinin daha düşük olduğu saptanmıştır. Ancak Panik Agorafobi Ölçeği, Yale-Brown Obsesyon ve Kompulsiyon Ölçeği kompulsiyon alt ölçeği ve Klinik Genel Değerlendirme-Düzelme ve Yan Etki puanları karşılaştırıldığında güçlendirme alan ve almayan hastalarda anlamlı bir fark izlenmemiştir (Tablo 4).

Klozapin tedavisini güçlendirmeyi öngören etmenleri değerlendirmek için cinsiyet, yaş, hastalık başlangıç yaşı, klozapin öncesi kullanılan antipsikotik ve antipsikotik kombinasyon sayısı, klozapine geçiş süresi, klozapin kullanım süresi, klozapin kan düzeyinden oluşan temel önem taşıyan değişkenler ile çoklu adımsal lojistik regresyon analizi yapılmıştır. Bunun sonucunda klozapin öncesi antipsikotik kombinasyonu kullanımının güçlendirmeyi öngördüğü, geçmişte böyle bir öyküsü olan hastaların klozapini güçlendirme tedavisi kullanma olasılıklarının 2,7 kat arttığı saptanmıştır (%95 Güven Aralığı 1,120-2,775, p=0,028)

**Tablo 2.** Klozapini Güçlendirme Tedavisi Kullanan ve Kullanmayan Hastalarda Klozapin Dozu ve Klozapin Kan Düzeyi

	Güçlendirme Kullanan Hasta Grubu (s=32)		Güçlendirme Kullanmayan Hasta Grubu (s=90)		p
	Ort. ± SS	Ort. ± SS	Ort. ± SS	Ort. ± SS	
Klozapin Dozu (mg/gün)		432,0±176,4		363,3±155,9	0,039
Klozapin Kan Düzeyi (ng/mL)		916,3±473,4		796,0±433,2	0,320
Norklozapin Kan Düzeyi (ng/mL)		388,6±191,9		355,9±203,4	0,391
Klozapin/Norklozapin Oranı		2,4±0,8		2,4±0,9	0,826

**Tablo 4.** Klozapin Tedavisi Güçlendirilen ve Güçlendirilmeyen Hastaların Psikopatoloji şiddeti, Ek Tanı Belirti Şiddeti ve Yeti Yitimi Ölçek Puanları

	Güçlendirme Kullanan Hasta Grubu (s=32)		Güçlendirme Kullanmayan Hasta Grubu (s=90)		P
	Ort.±SS	Medyan (Mini-Maks)	Ort.±SS	Medyan (Mini-Maks)	
PANSS	64,7±19,7	63,5(35-122)	56,3±16,2	54(32-115)	0,027
Calgary	5,0±3,9	4(0-17)	3,3±3,6	2(0-13)	0,013
YBOCS Obsesyon	6,9±5,9	6(0-19)	4,3±5,3	2(0-17)	0,034
YBOCS Kompulsiyon	8,4±5,7	10(0-19)	6,1±5,3	5(0-18)	0,081
YBOCS Toplam	15,3±10,5	14(0-38)	10,4±9,6	8(0-31)	0,020
Panik Agorafobi	8,8±12,0	1,5(0-36)	3,8±6,3	0(0-27)	0,148
GAF	6,7±1,5	7(21-30-81-90)	7,3±1,2	7(21-30-81-90)	0,053
CGI-şiddet	3,9±1,2	4(2-6)	3,4±1,0	3(2-6)	0,022
CGI-düzelme	2,3±0,8	2(1-4)	2,1±0,7	2(1-4)	0,201
CGI-yan etki	2,0±0,2	2(1-3)	2,1±0,3	2(2-4)	0,355
WHO-DAS-II	38,1±21,9	39,2(4,8-81,3)	24,3±17,1	20,1(2,8-78,5)	0,002

PANSS: Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği, Calgary: Calgary Şizofrenide Depresyon Ölçeği, YBOCS: Yale-Brown Obsesyon Kompulsiyon Ölçeği, Panik Agorafobi: Panik Agorafobi Ölçeği, WHO-DAS-II: Yeti Yitimi Değerlendirme Çizelgesi, GAF: İşlevselliğin Genel Değerlendirilmesi Ölçeği, CGI: Klinik Genel Değerlendirme Ölçeği

## TARTIŞMA

Bu çalışmada, Hacettepe Üniversitesi Ruh Sağlığı ve Hastalığı Anabilim Dalı Polikliniği'nde DSM-IV tanı ölçütlerine göre şizofreni tanısıyla takip edilerek klozapin tedavisi kullanan 122 hastanın sosyodemografik ve klinik özellikleri ile psikotik belirtiler açısından klozapine yetersiz yanıt alınan hastalarda güçlendirme tedavilerinin kullanımı incelenmiştir.

Dâhil edilen hastaların tümü değerlendirildiğinde sosyodemografik ve klinik özellikler açısından tipik bir hastalık başlangıcı sergiledikleri ve yaklaşık 2 dekattır tedavi süreci içinde oldukları görülmektedir. Hastaların psikopatoloji şiddeti açısından ölçek puanlarına bakıldığında, klinik belirti şiddeti, işlevsellik ve yeti yitimi düzeyleri değerlendirmesinin orta düzeyde bir hastalık şiddetini işaret ettiği görülmektedir.

Klozapin tedaviye dirençli şizofrenide etkinliği kanıtlanmış bir tedavi yöntemi olmasına rağmen, hastaların %45-70'lik bir bölümü klozapin tedavisine ya yanıt vermemekte ya da kısmi yanıt göstermektedir (Vayisoğlu ve Anıl Yağcıoğlu 2013, Tiihonen ve ark. 2009). Tedaviye yanıtızsızlık durumunda klozapin güçlendirme yöntemlerine başvurulmaktadır. Çalışmamızda hastaların %26'sının klozapin güçlendirme tedavisi kullandığı, %16'sının bir dönem kullanıp bıraktığı ve %58'inin hiç güçlendirme tedavisi kullanmadığı saptanmıştır. Klozapin tedavisini güçlendirmeye ilgili kesin bir yaygınlık oranı bilinmemekle beraber, 2002 yılında kliniğimizde 86 hasta ile yapılan klozapin tedavisini güçlendirme çalışmasında hastaların %24'ünün güçlendirme tedavisi kullandığı bulunmuştur (Anıl ve ark. 2002). Yaklaşık 15 yıl sonra aynı merkezde yapılan bulgularını sunduğumuz mevcut çalışmada da yine benzer bir oran saptanmıştır. Ancak, dünyada klozapin güçlendirilmesine daha yüksek düzeylerde başvurulabildiği ile ilgili kanıtlar da mevcuttur. Örneğin Avustralya'da yapılan benzer desenli bir kesitsel değerlendirme çalışmasında,

klozapin tedavisi kullanan 84 tedaviye dirençli şizofreni hastasında, %84,5 oranında güçlendirme tedavisi kullanıldığı, bu yöntemlerin %72 antipsikotikler, %30 antidepresanlar ve %17 duygudurum dengeleyicileri olduğu belirtilmiştir (Pai ve ark. 2012). Değişik klinik ortamlarda klozapini güçlendirme yöntemlerinin denenmesi ve seçimindeki farklılıklar, şizofrenide tedaviye yetersiz yanıt tanımındaki farklılıklar ve klinik uygulamalarda çoklu ilaç kullanımına bakış açısı başta olmak üzere, hastalık şiddeti ve süresi, ek tanılar, hastaneye yatış olanakları gibi çok sayıda klinik faktörle ilişkili olabilir.

Klozapin tedavisini güçlendirme ile ilgili sonuçlar oldukça heterojen olup bu konudaki bilgiler henüz yeterli değildir. Bu çalışmada klozapini güçlendirmeye ilişkisi araştırılan faktörlerin hemen hiçbirisi benzer çalışmalarda bakılmadığından literatürle karşılaştırma olanakları sınırlı kalmıştır.

Bu çalışmada güçlendirme kullanan ve kullanmayan hastaların sosyodemografik ve önemli klinik özellikleri karşılaştırıldığında cinsiyet, yaş, eğitim süresi, ailede ruhsal hastalık öyküsü, klozapin kullanım süreleri, medeni durum, çalışma durumu, hastalık başlangıç yaşı, klozapine geçiş süresi ve sigara kullanımı açısından fark saptanmamıştır. Kliniğimizde 15 yıl kadar önce yapılan çalışmada da benzer olarak yaş, cinsiyet, medeni durum, eğitim ve çalışma durumu açısından güçlendirme kullanan ve kullanmayan hastalarda fark bulunmamıştır (Anıl ve ark. 2002).

Klozapini güçlendirme tedavileri kullanan ve kullanmayan hastaların klozapin dozu ve kan klozapin düzeyi karşılaştırıldığında, güçlendirme kullanan hastalarda klozapin dozunun daha yüksek olduğu görülmüştür. Güçlendirme kullanılan hastaların klozapin dozunun daha yüksek olarak saptanmış olması, klozapine yanıtın yetersiz olduğu ve güçlendirmeye başvuru hastalarda güçlendirme öncesi klozapin dozunun giderek arttırılmasıyla ilişkili düşünülmüştür. Fakat oral

klozapin dozundaki bu yükseklik kan klozapin düzeyine yansımamıştır. Bu durumun klozapin metabolizmasını etkileyen çoklu ilaç kullanımı, farmakogenetik ve sigara kullanımı gibi faktörlerle tek başına veya bir arada ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Bu çalışmada, klozapin tedavisi güçlendirilen ve güçlendirilmeyen hastaların sigara kullanımı ve klozapin kan düzeyleri arasında fark bulunmaması, sigara faktörünün klozapin/norklozapin kan düzeyleri üzerindeki olası etkisini yorumlamayı güçleştirmektedir.

Klozapini güçlendirme yöntemleri kullanılan hastaların kullandıkları güçlendirme yöntemleri incelendiğinde hastaların %78,2'inin antipsikotik ile güçlendirme kullandığı, bunların %56,3'ünün atipik, %21,9'unun tipik antipsikotik olduğu kaydedilmiştir. Çalışma grubumuzdaki bu dağılım klozapin güçlendirme literatürü ile uyumlu bulunmuştur (Elkis ve Buckley 2016). Örneklem büyüklüğünün yetersizliği nedeniyle hangi güçlendirme yönteminin daha etkili olduğu analiz edilememiştir. Güncel bir meta gözden geçirme çalışmasında, 21 meta-analizin verileri beraber değerlendirilerek klozapinin güçlendirilmesi ile ilgili kanıt düzeyi kategorize edilmiştir. Mevcut çalışmalar içinde en yüksek kanıt düzeyinin, yüksek nitelikli vaka kontrol veya kohort çalışmalarının sistematik gözden geçirmelerine dayandığı belirlenmiş; bu kanıt düzeyini destekleyen yöntemlerin de birinci ve diğer ikinci kuşak antipsikotiklerle beraber kullanım, süregen pozitif belirtiler için EKT ve negatif belirtiler için bazı antidepresanlar (fluoksetin, duloksetin, sitalopram) ile güçlendirme olduğu saptanmıştır (Wagner ve ark. 2019).

Klozapin ile remisyonda olan ve olmayan hastaların güçlendirme tedavisi kullanım durumları karşılaştırıldığında remisyonda olmayan hastaların güçlendirme tedavisi kullanma oranı daha yüksek bulunmuştur. Bu bulgu iki şekilde açıklanabilir. Klozapin tedavisi ile remisyona girilemiyorsa alternatif tedavi yöntemi arayışları artıyor ve remisyonda olmayan hastalar güçlendirme tedavilerine daha çok yönlendiriliyor olabilir. Diğer açıklama ise güçlendirme tedavilerinin hastaları remisyona sokmak konusunda yeterince etkili olmadığı şeklindedir. Bu iki açıklamanın hangisinin geçerli olduğu çalışmamızdaki kesitsel desen ile ayırt edilemez, bu konunun aydınlatılması için ileriye dönük izlem çalışmalarına gereksinim vardır.

Klozapini güçlendirme tedavisi alan ve almayan hastaların psikopatoloji boyutları, ek tanı belirti şiddeti, işlevsellik, yeti yitimi ile ilişkili ölçek puanları karşılaştırıldığında gruplar arasında yalnızca Panik Agorafobi Ölçeği ve Yale-Brown Obsesyon ve Kompulsiyon Ölçeği kompulsiyon alt puanı arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Bu bulgu genel psikopatoloji şiddet düzeyi, depresyon, obsesif belirtiler, işlevsellik, yeti yitimi daha fazla olduğunda güçlendirme tedavisine daha fazla oranda başvurulduğu şeklinde yorumlanmıştır.

İlginç bir bulgu, hastaların %16'sının (s=21) geçmişte bir dönem güçlendirme tedavisi kullanması, ancak ek yarar sağlamaması nedeniyle bu güçlendirme tedavisinin kesilmiş olmasıdır. İleriye dönük izlemde bu hastalarda farklı güçlendirme

tedavilerinin denendiğini görmek olasıdır. Ancak klinik uygulamalarda klozapini güçlendirme denemelerinden vazgeçilen bir grubun da var olabileceği akılda tutulmalı, yerleşmiş uygulamalar dışında yeni ve farklı güçlendirme yöntemlerini değerlendirmenin gerekliliği akılda tutulmalıdır. Bu saptamaya paralel olarak, çalışmanın tek bir merkezde yürütülmüş olmasının kullanılan güçlendirme yöntemlerinin seçiminde de yanlılığa neden olmuş olabileceği düşünülebilir.

Güçlendirme kullanan ve kullanmayan hastaların klozapin tedavisi öncesi kullandıkları antipsikotik sayısı, kombinasyon kullanımı karşılaştırıldığında güçlendirme kullanan grubun geçmişte anlamlı olarak daha yüksek sayıda kombine antipsikotik tedavisi aldığı gösterilmiştir. Güçlendirme kullanan hastaların klozapine geçiş öncesi de tedaviye yanıtının daha kötü olduğu ve bu hastaların tedavi kılavuzlarında kanıt düzeyi daha yüksek olmayan tedavi kombinasyonlarına maruz kaldıkları düşünülmüştür.

Klozapin tedavisinde güçlendirme başlanmasını öngörebilecek değişkenler incelendiğinde ise klozapin tedavisine geçmeden önce antipsikotik kombinasyonu kullanım öyküsünün öngördüğü saptanmıştır. Bu hastaların tedaviye dirençli şizofreni grubu içinde de daha şiddetli belirti düzeyine sahip olmaları, klozapin tedavisine geçiş öncesi de tedaviye yanıt konusunda oldukça zorlanılan bir grubu temsil ettikleri düşünülmüştür. Bu durum monoterapi ile tedavide zorlandığı için antipsikotik kombinasyonu kullanımına bu hasta grubunda sıkça başvurulduğu şeklinde yorumlanmıştır. Bu hastaların klozapin tedavisi öncesi de tedaviye dirençli hasta grubu içinde daha şiddetli belirtileri sahip olabilecekleri düşünülmüş, fakat çalışmanın kesitsel deseni nedeniyle bu durum açıklığa kavuşturulamamıştır. Bu konuyla ilgili veriler tekrar incelendiğinde geçmişte antipsikotik kombinasyonu kullanım öyküsü bulunan hastaların %56'sının değerlendirme görüşmesi sırasında klozapini güçlendirme tedavisi kullandıkları saptanmıştır. Özetle, tedaviye dirençli şizofreni hasta grubunun içinde tedavi edilmesi güç olan "tedaviye en dirençli" grubun varlığından söz etmek mümkün gözükmemektedir.

Çalışmaya katılmayı 13 hasta reddetmiştir. Söz konusu hastaların çalışmayı reddetme nedenleri arasında halen yatışmamış belirtilerin ve daha şiddetli bir hastalık tablosunun var olması yer alabilir. Bu nedenle çalışmaya dâhil olan hastaların psikopatoloji şiddetinin nispeten daha düşük ve tedaviye uyumlarının daha yüksek olabileceği düşünülebilir.

Çalışmanın ileriye dönük bir izlem çalışması olmaması, kesitsel verilerle beraber geriye dönük incelemeler yapmayı da gerektirmesi ve tedaviye yanıt için bir izlem süreci içermemesi en önemli kısıtlılıktır. Ek olarak, hastaların bir kısmı tedaviden yararlanamadıkları için değil tedavi uyumları yeterli olmadığı için remisyona ulaşamamış olabilir. Bu bağlamda, klozapine ve güçlendirme tedavisine uyumun araştırma deseni kapsamında incelenmemiş olması da bir kısıtlılık olarak sayılabilir.

Sonuç olarak, kanıt düzeyi halen yetersiz olmakla beraber klozapini psikotik belirtiler açısından en sık güçlendirme

yöntemi olarak ikinci bir antipsikotik tedaviye eklendiği görülmektedir. Şizofreni tedavisinde klozapinden daha etkili olan tedavi ajanları geliştirilene kadar, daha etkili olabilecek klozapini güçlendirme yöntemlerinin ortaya çıkarılıp denemesi ve yararlı olan uygulamaların klinik kullanıma kazandırılması amaçlanmalıdır.

## KAYNAKLAR

- Addington D, Addington J, Maticka-Tyndale E (1993) Assessing depression in schizophrenia: the Calgary depression scale. *Br J Psychiatry (Suppl Dec 22)*: 39-44
- Amerikan Psikiyatri Birliği (1994) *Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı, Dördüncü Baskı (DSM-IV)* (Çev. ed.: E Köroğlu). Ankara, Hekimler Yayın Birliği.
- Andreasen NC, Carpenter WT Jr, Kane JM ve ark. (2005) Remission in schizophrenia: proposed criteria and rationale for consensus. *Am J Psychiatry* 162:441-9.
- Anıl AE, Turgut İT, Kabakçı E ve ark. (2002) Klozapin tedavisi alan hastaların özellikleri, tedaviye yanıtı, başvurulan güçlendirme yöntemleri, tedavi emniyeti ve ek ilaç kullanımı: Geriye dönük dosya analizi bilgileri. *3P Dergisi* 10:129-40.
- Anıl Yağcıoğlu AE, Gürel ŞC (2018) Şizofrenide tedaviye direnç. *TPD Şizofreni ve Diğer Psikotik Bozukluklar. Güncellenmiş 2. Baskı*. Editörler: Esen Danacı A, Böke Ö, Saka MC, Erol A, Ulusoy Kaymak S. Türkiye Psikiyatri Derneği Şizofreni ve Diğer Psikotik Bozukluklar Bilimsel Çalışma Birimi. Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları, Bilimsel Çalışma Birimleri Dizisi 22, s: 494-518.
- Aydemir Ö, Esen Danacı A, Deveci A ve ark. (2000) Calgary şizofrenide depresyon ölçeğinin Türkçe versiyonunun güvenilirliği ve geçerliliği. *Arch Neuropsychiatr* 37, 82-6.
- Bandelow B (1995) Assessing the efficacy of treatments for panic disorder and agoraphobia. II. The Panic and Agoraphobia Scale. *Int Clin Psychopharmacol* 10: 73-81.
- Chakos M, Lieberman J, Hoffman E ve ark. (2001) Effectiveness of second-generation antipsychotics in patients with treatment resistant schizophrenia: a review and meta-analysis of randomized trials. *Am J Psychiatry* 158:518-26.
- Elkis H, Buckley P (2016) Treatment-resistant schizophrenia. *Psychiatr Clin North Am* 39:239-65.
- Endicott J, Spitzer RL, Fleiss JL ve ark. (1976) The global assessment scale. A procedure for measuring overall severity of psychiatric disturbance. *Arch Gen Psychiatry* 33:766-71.
- Goodman WK, Price LH, Rasmussen SA ve ark. (1989) The Yale-Brown obsessive compulsive scale. I. development, use, and reliability. *Arch Gen Psychiatry* 46:1006-11.
- Guy W (1976) *ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology - Revised*. U.S. Department of Health, Education and Welfare, Public Health Service, Alcohol, Drug Abuse and Mental Health Administration, National Institute of Mental Health; Psychopharmacology Research Branch; Division of Extramural Research Programs. s. 218-22.
- Gürel ŞC, Anıl Yağcıoğlu AE (2018) Şizofrenide elektrokonvulziv tedavi ve diğer beyin uyarımı tedavileri. *TPD Şizofreni ve Diğer Psikotik Bozukluklar. Güncellenmiş 2. Baskı*. Editörler: Esen Danacı A, Böke Ö, Saka MC, Erol A, Ulusoy Kaymak S. Türkiye Psikiyatri Derneği Şizofreni ve Diğer Psikotik Bozukluklar Bilimsel Çalışma Birimi. Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları, Bilimsel Çalışma Birimleri Dizisi- No:22, s. 473-93.
- Karamustafaloğlu OK, Üçışık MA, Ulusoy M ve ark. (1993) Yale Brown obsesyon kompulsiyon derecelendirme ölçeğinin geçerlilik ve güvenilirlik çalışması. *Serbest Bildiri*, 28. Ulusal Psikiyatri Kongresi Bursa.
- Kay SR, Fiszbein A, Opler LA (1987) The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull* 13:261-76.
- Kishimoto T, Hagi K, Nitta M ve ark. (2019) Long-term effectiveness of oral second-generation antipsychotics in patients with schizophrenia and related disorders: a systematic review and meta-analysis of direct head-to-head comparisons. *World Psychiatry* 18:208-24
- Kostakoğlu AE, Batur S, Tiryaki A ve ark. (1999) Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeğinin (PANSS) Türkçe uyarılmasının geçerlilik ve güvenilirliği. *Türk Psikoloji Dergisi* 14:23-32.
- Lehman AF, Lieberman JA, Dixon LB ve ark. (2004) Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia, second edition. *Am J Psychiatry* 161 (Suppl 2):1-56.
- Leucht S, Corves C, Arbter D ve ark. (2009) Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. *Lancet* 373:31-41.
- Leucht S, Cipriani A, Spineli L ve ark. (2013) Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet* 382(9896):951-962.
- Moore TA, Buchanan RW, Buckley PF ve ark. (2007) The Texas medication algorithm project antipsychotic algorithm for schizophrenia: 2006 Update. *J Clin Psychiatry* 2007;68:1751-62.
- National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE): Guidance (2014) *Psychosis and Schizophrenia in Adults: Treatment and Management: Updated Edition* <https://www.nice.org.uk/guidance/cg178>
- Özkürkçüoğlu A, Aydemir Ö, Yıldız M ve ark. (1999) DSM-IV eksen I bozuklukları için yapılandırılmış klinik görüşmenin Türkçeye uyarlanması ve güvenilirlik çalışması. *İlaç ve Tedavi Dergisi* 12:233-6.
- Pai NB, Laidlaw M, Vella SC (2012) Augmentation of clozapine with another pharmacological agent: treatment for refractory schizophrenia in the 'real world'. *Acta Psychiatr Scand* 126:40-6.
- Siskind D, McCartney L, Goldschlager R ve ark. (2016) Clozapine v. first- and second generation antipsychotics in treatment-refractory schizophrenia: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry* 209:385-92.
- Siskind D, Siskind V, Kisely S (2017) Clozapine response rates among people with treatment-resistant schizophrenia: data from a systematic review and meta-analysis. *Can J Psychiatry* 2017 62:772-7.
- Sommer IE, Begemann MJH, Temmerman A ve ark. (2012) Pharmacological augmentation strategies for schizophrenia patients with insufficient response to clozapine: a quantitative literature review. *Schizophr Bull* 38:1003-11.
- Taylor DM, Duncan-McConnell D (2000) Refractory schizophrenia and atypical antipsychotics. *J Psychopharmacol* 14:409-18.
- Taylor DM (2017) Clozapine for treatment-resistant schizophrenia: still the gold standard? *CNS Drugs* 31:177-80.
- Tek C, Uluğ B, Rezaki BG ve ark (1995) Yale-brown obsessive compulsive scale and US national institute of mental health global obsessive compulsive scale in Turkish: reliability and validity. *Acta Psychiatr Scand* 91: 410-3.
- Tiihonen J, Lonnqvist J, Wahlbeck K ve ark. (2009) 11-year followup of mortality in patients with schizophrenia: a population-based cohort study (FIN11 study). *Lancet* 374:620-7.
- Tural Ü, Fidaner H, Alkın T ve ark. (2000) Panik agorafobi ölçeğinin güvenilirlik ve geçerliği. *Türk Psikiyatri Derg* 11:29-39.
- Uluğ B, Ertuğrul A, Göğüş A ve ark. (2001) Yeti yitimi değerlendirme çizelgesinin (WHO-DAS-II) şizofreni hastalarında geçerlilik ve güvenilirliği. *Türk Psikiyatri Derg* 12:121-30.
- Vayısoğlu S, Anıl Yağcıoğlu AE , Yağcıoğlu S ve ark. (2013) Lamotrigine augmentation in patients with schizophrenia who show partial response to clozapine treatment. *Schizophr Res* 143:207-14.
- Wagner E, Löhrs L, Siskind D ve ark. (2019) Clozapine augmentation strategies- a systematic meta-review of available evidence. Treatment options for clozapine resistance. *J Psychopharmacol* 33:423-35.
- Wahlbeck K, Cheine M, Essali A ve ark. (1999) Evidence of clozapine's effectiveness in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Am J Psychiatry* 156:990-9.
- Wahlbeck K, Cheine M, Essali MA (2000) Clozapine versus typical neuroleptic medication for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2:CD000059.
- World Health Organization (1999) *The World Health Organization Disability Assessment Schedule Phase II Field Trial Instrument*. The World Health Organization, Geneva, Switzerland.

**Teşekkür:** Araştırmanın yürütülmesine sunduğu katkılardan dolayı Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı bembşiresi Nurhayat Eniye teşekkür ederiz.