

Olanzapinin Şizofreni Hastalarında Bilişsel İşlevlere Olan Etkisi

İkbal Çivi Inanlı¹, İbrahim Eren²

ÖZET:

Olanzapinin şizofreni hastalarında bilişsel işlevlere olan etkisi

Amaç: Şizofreni önemli yeti yitimine neden olan, kronik seyirli bir bozukluktur. Şizofreni hastalarında bilişsel işlevlerde bozulma en önemli belirtilerinden biridir ve yeti yitimine en fazla neden olan belirli kümesidir. Şizofreni tedavisinde bilişsel işlevlere yönelik tedavi stratejileri günümüzde büyük önem kazanmaktadır. Atipik antipsikotik ilaçların bilişsel işlevler üzerinde olumlu etkileri olduğu bildirilmektedir. Bu çalışmanın amacı atipik bir antipsikotik ilaç olan olanzapinin şizofreni hastalarında bilişsel işlevler üzerindeki etkilerini araştırmaktır.

Yöntem: Çalışmaya 18-65 yaşları arasında, DSM-IV tanı kriterlerine göre şizofreni tanısı alan 26 hasta ile kontrol grubu olarak 19 gönüllü sağlıklı birey alındı. Çalışmaya alınan hastaların klinik durumlarını değerlendirmek üzere Kısa Psikiyatrik Değerlendirme Ölçeği (KPDÖ), Pozitif ve Negatif Belirti Ölçeği (PNBÖ), Calgary Şizofrenide Depresyon Ölçeği (ÇSDÖ), Klinik Global İzlenim Ölçeği (KGI) ve Ekstrapiramidal Belirtileri Değerlendirme Ölçeği (EBDÖ), nöropsikolojik değerlendirme için Wisconsin Kart Eşleme Testi (WKET), İz Sürme testi A ve B ve Sayı Dizisi Öğrenme Testi (SDÖT) uygulandı. Nöropsikolojik değerlendirme için SDÖT, WKET ve iz sürme testi A ve B testleri kontrol grubuna da uygulandı. Daha sonra hastalara 5 veya 10 mg/gün dozunda olanzapin tedavisi başlandı, klinik duruma göre gerekli olduğunda doz 30 mg'a kadar artırıldı. Sekiz haftalık olanzapin tedavisinden sonra klinik ve bilişsel durum testleri tekrar uygulandı.

Bulgular: Şizofreni hastalarında olanzapin tedavisi öncesi ve sonrası yapılan bilişsel işlev değerlendirme sonuçları karşılaştırıldığında WKET tamamlanmış kategori sayısı, iz sürme testi A formu ve B formu ve SDÖT puanlarında anlamlı artış saptandı. Şizofreni grubunun klinik değerlendirme ölçek puanları ile bilişsel işlevlerin ilişkisi değerlendirildiğinde PNBÖ negatif puanı ile iz sürme B puanı, PNBÖ genel puanı ile iz sürme A ve B puanları, PNBÖ toplam puanları ile iz sürme A ve B puanları, KGI şiddet puanları ile iz sürme B puanı ve KPDÖ puanı ile iz sürme A ve B puanları arasında anlamlı pozitif ilişki bulunmuştur. Ek olarak hastalarda EBDÖ toplam puanı ile WKET perseveratif olmayan hata sayısı arasında anlamlı negatif ilişki olduğu saptandı.

Sonuç: Çalışmamız atipik bir antipsikotik ilaç olan olanzapinin şizofreni hastalarında bilişsel işlevler üzerinde özellikle yürütücü işlevler, dikkat ve bellek alanlarında olumlu etkiye sahip olduğunu göstermiştir.

Anahtar sözcükler: Şizofreni, olanzapin, bilişsel işlevler, WKET, iz sürme testi

Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2006;16:213-222

ABSTRACT:

The effect of olanzapine on cognitive functions of patients with schizophrenia

Objective: Schizophrenia is a chronic disorder which causes serious disability. One of the most predominant symptoms of the disease for patients with schizophrenia is a cognitive anomaly which is a cluster of symptoms that cause disability. Nowadays, treatment strategies on cognitive functions for schizophrenia have received more attention. Atypical antipsychotic drugs are said to have a positive influence on cognitive functions. The main purpose of this study is to investigate the affects of olanzapine, an atypical antipsychotic drug, on cognitive functions.

Methods: Twenty-six patients with a diagnosis of schizophrenia according to DSM-IV diagnostic criteria within the ages of 18 and 65 and 19 healthy people as a control group were included in the study. Clinical evaluation of study group patients were conducted by Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS), Depression Scale for Schizophrenia (CDSS), Clinical Global Impressions Scale (CGI) and Extrapyramidal Symptom Rating Scale (ESRS), furthermore Wisconsin Card Sorting Test (WCST), Trail Making Test A and B; and Serial Digit Learning Test (SDLT) applied for neuropsychologic assesment. The control group were also evaluated by the same neuropsychological tests. Then 5 or 10 mg/day olanzapine treatment have been started to the patients and the dose was increased up to 30 mg based on the clinical conditions. The clinical and cognitive status tests were repeated again after 8 weeks of olanzapine treatment

Results: When the cognitive functions assessment results were compared before and after treatment with olanzapine, we found a significant increase in WCST trials to complete category, trail making test A and B, serial digit learning test. There were significant positive correlations between scores of PANSS negative and trail making test A, scores of PANSS general and scores of trail making test A and B, scores of PANSS total and trail making test A and B, score of CGI-severity and score of trail making test B and scores of BPRS and trail making test A and B in patients with schizophrenia. In addition, there were significant negative correlations between total scores of EBDÖ and non-perservative error scores of WCST in patients with schizophrenia.

Conclusions: Our study suggested that olanzapine, as an atypical antipsychotic drug, had a significant impact on cognitive functions of patients with schizophrenia, -especially on executive functions, attention and memory-.

Key words: Schizophrenia, olanzapine, cognitive functions, WCST, trail making test

Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2006;16:213-222

¹Dr., ²Yrd. Doç. Dr., Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, Isparta-Turkey

Yazışma Adresi / Address reprint requests to: Yrd. Doç. Dr. İbrahim Eren, Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri AD Çünür 32100, Isparta-Türkiye

Telefon / Phone: +90-246-211-2403
Faks / Fax: +90-246-237-1762

Elektronik posta adresi / E-mail address: drieren@yahoo.com

Kabul tarihi / Date of acceptance: 23 Kasım 2006 / November 23, 2006

GİRİŞ

Şizofreni farklı birçok belirtinin bir arada bulunduğu farklı görünüm-leri olan bir bozukluktur. Bilişsel işlevlerdeki bozulma şizofreninin en önemli belirtilerinden biridir ve hastaların %75'inden fazlasını etkilediği düşü-

nülmektedir. Yapılan beyin görüntüleme ve nöropsikolojik testlerin kullanıldığı çalışmalar sonucunda bilişsel işlevlerdeki bozuklukların prefrontal ve temporal lob işlevlerindeki bozukluklarla ilişkili olduğu ileri sürülmüştür (1).

Şizofreni hastalarında genel bilişsel yavaşlamanın dışında özellikle dikkat,

sözel bellek, yürütücü işlevler ve dil alanlarındaki bozulma belirgindir. Bilişsel kayıplar, hastalık belirtili döneme gelmeden prodromal dönemde başlayabildiği gibi, hastalığın başlangıç belirtisi veya kronik hastalarda diğer belirtilerin yatışmasına karşın süren belirtiler olarak yeti yitiminin en önemli nedenidir (2,3). Yapılan çalışmalarda bilişsel kayıpların şizofreni hastalarında yaşam kalitesini en çok etkileyen belirtiler olduğu ve hastaların sosyal iletişim, iş ve okul hayatı, yeni beceri kazanma ve toplumsal işlevsellik alanlarında bozulmaya neden olduğu bildirilmiştir (4).

Bilişsel kayıplar hem kötü prognoz hem de süregelen gidişe neden olduğu için, tedavide bilişsel işlevleri hedef alan yöntemlerin uygulanması oldukça önemlidir. Tipik antipsikotik (TAP) ilaçların pozitif belirtiler üzerindeki tedavi edici etkileri çok iyi bilinmesine karşın, bilişsel kayıplar üzerindeki etkileri konusunda tartışmalar bulunmaktadır. TAP ilaçların neden olduğu ekstrapiramidal sistem (EPS) yan etkileri ve bu yan etkiler nedeniyle kullanılan antikolinergik ilaçların bilişsel işlevleri olumsuz etkilere neden olduğu ve bilişsel kayıplara yatkınlık sağladığı düşünülmektedir (5). TAP'ların kısa süreli tedavide uzun süreli dikkat ve motor beceriyi bozduğu bildirilmiştir (6,7). Ancak uzun süreli TAP ilaç kullanımı ile uzun süreli dikkat, görsel uzaysal problem çözme becerisi ve motor beceride ve bir yıllık takip çalışmaları motor hız ve belleğin bazı yönlerinde düzelmeler gösterilmiştir (6-10).

Klozapinin kullanıma girmesiyle birlikte atipik=yeni antipsikotik (YAP) ilaçların TAP ilaçlara göre negatif belirtiler ve bilişsel işlevler üzerinde daha olumlu etkileri olduğu görülmüştür. YAP ilaçlar daha az EPS yan etkilerine, daha az antikolinergik ilaç kullanım gereksinimine ve geç diskineziye neden olmaları ve negatif ve bilişsel işlevler üzerinde daha fazla etkili olmaları nedeniyle daha etkin ilaçlar olarak görünmektedir (11). YAP ilaçların TAP ilaçlara göre farklı reseptör profiline sahip olduğu ve bu nedenle hem daha az yan etki hem de daha fazla etkinlik gösterdiği bilinmektedir. Özellikle 5-HT_{2A} reseptör antagonizması nedeniyle kortikal dopamin transmisyonunu artırdığı ve prefrontal kortekste dopamin artışıyla birlikte bilişsel işlevlerde düzelmeye neden olduğu ileri sürülmektedir (8).

Olanzapin güçlü, çoğul reseptör antagonisti YAP bir ilaç olup, özellikle negatif belirtiler ve bilişsel işlevler üzerinde olumlu etkinliğe sahip olduğu bildirilmiştir (12). TAP ilaçlara göre ekstrapiramidal sendrom belirti-

leri daha azdır. Bir çalışma olanzapinin sözel akıcılık, sözel öğrenme ve yürütücü işlevleri düzelttiğini ancak dikkat, görsel öğrenme ve belleği düzeltmediğini göstermiştir (10). Biz çalışmamızda YAP bir ilaç olan olanzapinin şizofreni hastalarında özellikle dikkat, öğrenme, kısa süreli bellek ve yürütücü işlevler üzerinde olan etkinliğini araştırmayı amaçladık.

YÖNTEM

Örneklem

Çalışmaya 18-65 yaşlarında, zihinsel gerilik ve geçirilmiş kafa travması öyküsü bulunmayan, başka bir psikiyatrik, nörolojik ve tıbbi hastalığı, nikotin dışında madde kullanım bozukluğu olmayan, çalışmadan önceki 3 hafta içinde antipsikotik ilaç, son 4 hafta içerisinde depo antipsikotik almamış ve son 6 ayda elektrokonvülfiz tedavi (EKT) uygulanmamış olan ve hamile olmayan, DSM-IV kriterlerine göre şizofreni tanısı alan 26 hasta (11 kadın, 15 erkek) ile halen başka bir psikotrop ilaç almayan, psikiyatrik, nörolojik ve tıbbi hastalığı olmayan, yaş, eğitim ve cinsiyet açısından hasta grubuyla istatistiksel olarak eşleştirilmiş 19 (8 kadın, 11 erkek) gönüllü sağlıklı birey alındı. Hastalar ayaktan psikiyatri polikliniğine başvuran hastalardan oluşmaktaydı. Belirlenen şartlara uyan hasta ve kontrol deneklerine araştırmanın amaçları ve yapılaş şekli anlatılarak onayları alındı. Çalışma protokolü Süleyman Demirel Üniversitesi Fakülte etik komitesine sunularak onay alındı.

Ölçekler

Klinik değerlendirme ölçekleri

Kısa Psikiyatrik Değerlendirme Ölçeği, KPDÖ (Brief Psychiatric Rating Scale, BPRS)

Şizofreni ve diğer psikotik bozukluklarda psikotik ve bazı depresif belirtilerin şiddetini ve değişimini ölçmek için kullanılan bu ölçek, yarı yapılandırılmış olup, 18 maddeden oluşur. Overall ve arkadaşları (13) tarafından geliştirilmiş olup, her madde 0-6 puan arasında değerlendirilir ve toplam puan hepsinin toplamından oluşur. Onbeş-30 puan minör sendrom, 30 ya da daha üzeri puan majör sendromu ifade eder. Türkçe formunun geçerlik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır (14).

Pozitif ve Negatif Belirti Ölçeği, PNBÖ (Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS)

Kay ve arkadaşları (15) tarafından 1987 yılında geliştirilen bu ölçek 30 maddelik ve yedi puanlı şiddet değerlendirmesi içeren yarı-yapılandırılmış bir görüşme ölçeğidir. Bu 30 maddenin 18'i Kısa Psikiyatri Değerlendirme Ölçeği (BPRS) ve 12'si ise Psikopatoloji Değerlendirme Ölçeği'nden uyarlanmıştır. Değerlendirilen maddelerin yedisi pozitif sendrom alt ölçeğine, yedisi negatif sendrom alt ölçeğine ve geri kalan 16'sı ise genel psikopatoloji alt ölçeğine aittir. Ölçeğin Türkçe güvenilirlik ve geçerlilik çalışması Kostakoğlu ve arkadaşları (16) tarafından 1999 yılında yapılmıştır.

Klinik Global İzlenim Ölçeği, KGI(Clinical Global Impression Scale, CGI)

Depresyonun şiddetine ve klinik çalışmalar sırasında hastanın tedaviye verdiği yanıtı ilişkin genel bir değerlendirme yapmak amacıyla geliştirilen bu ölçek, hastalığın şiddeti ve ilaç tedavisiyle sağlanan genel düzelme olarak iki ana kategoriye ayrılır (17). Çalışmamızda hastalık şiddeti ve düzelme alt ölçekleri kullanılmıştır.

Calgary Şizofrenide Depresyon Ölçeği, ÇSDÖ (Depression Scale for Schizophrenia, CDSS)

Şizofreni hastalarında depresyon yönünde değerlendirme yapmak, depresif belirtilerin düzeyini ve şiddet değişimini ölçmek amacıyla kullanılan bir ölçektir. Addington ve arkadaşları (18) tarafından geliştirilmiştir. Temel uygulama alanı şizofreni ve psikotik bozukluğu olan hasta gruplarıdır. Toplam 9 maddeden oluşur. Ölçek maddelerin değerlendirilmesine yönelik kendi içinde görüşme yönergesini bulundurmaktadır. Her madde 0-3 arasında giderek artan puan alır ve toplam puan bunların toplanmasından elde edilir. Ölçeğin Türkçe formunun güvenilirlik ve geçerlik çalışması Aydemir ve arkadaşları (19) tarafından yapılmış olup, kesme puanının 11/12 olarak kullanıldığı belirtilmiştir.

Ekstrapiramidal Belirtileri Değerlendirme Ölçeği, EBDÖ (Extrapyramidal Symptom Rating Scale, ESRS)

Ekstrapiramidal Belirtileri Değerlendirme Ölçeği (20) de kullanılmıştır. EBDÖ distoni, diskinezi, parkinsonizm ve akatiziyi içeren 4 alt ölçekten oluşan, klinisyenin

değerlendirdiği bir ölçektir. Alt ölçek puanlarının toplanması ile EPS toplam puanı elde edilmektedir.

Bilişsel İşlevleri Değerlendirmede Kullanılan Ölçekler

Wisconsin Kart Eşleme Testi, WKET (Wisconsin Card Sorting Test, WCST)

Bu test dikkat, özellik belirleme, perseverasyon, çalışma belleği, yönetici işlevler, kavramsallaştırma ve soyut düşünme gibi daha çok beyin frontal bölgesi ile ilgili becerileri değerlendirmeye yönelik olarak geliştirilen bir testtir (21). Türk toplumunda standardizasyon çalışması tamamlanmıştır (22). Değerlendirmede, tamamlanan kategori sayısı, perseveratif hata sayısı, perseveratif olmayan hata sayısı ve perseverasyon yüzdesi değerlendirilmiştir. Bu çalışmada testin 128 kartlık olanı ve bilgisayar formu kullanılmıştır.

İz Sürme Testi (Trail Making Test)

Bu test dikkat hızını, mental esnekliği, görsel tarama ve motor hızı değerlendirir. A bölümünde 1-25 arası noktalar tek sürekli bir çizgiyle birleştirilir, B bölümünde ise değişimli olarak bir harf bir sayı ile birleştirilir. A bölümünün dikkati, B bölümünün ise yürütücü işlevleri değerlendirdiği bildirilmektedir (23). Bu çalışmada testi tamamlama süresi değerlendirilmiştir.

Sayı Dizisi Öğrenme Testi, SDÖT (Serial Digit Learning Test, SDLT)

SDÖT bellek ve öğrenme yeteneğini ölçmektedir. Zangwill tarafından 1943 yılında geliştirilmiştir (24). Altmışbeş yaş üstü ve en fazla lise eğitimi görmüş olanlarda SDÖT8 (8 sayılı form) ve 65 yaş altı ve lise sonrası eğitim görmüş olanlarda SDÖT9 (9 sayılı form) formları uygulanır. Bu çalışmada deneklerin aldığı toplam puan değerlendirilmeye alınmıştır. Türk toplumunda geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır (25).

İşlem

Çalışmaya alınan hastaların tedavi öncesi klinik durumlarını değerlendirmek üzere KPDÖ, PNBÖ, ÇSDÖ, KGI şiddet ölçeği, EBDÖ uygulandı. Her iki gruba da nöropsikolojik değerlendirme için WKET, iz sürme testi A ve B ve SDÖT testleri uygulandı.

Şizofreni grubuna başlangıç görüşmesinden sonra olanzapin başlandı. Başlangıç dozu hastaların klinik durumlarına göre 5 veya 10 mg/gün esnek doz şeklinde başlandı. Hastalar iki haftada bir düzenli görülerek KPDÖ, ÇSDÖ, PNBÖ, KGI şiddet ve düzelme ölçeği ve EBDÖ kullanılarak klinik durumları değerlendirildi ve klinik yanıtla göre olanzapin dozları 30 mg/güne kadar arttırıldı. Sekizinci haftada hastalara KPDÖ, ÇSDÖ, PNBÖ, KGI düzelme ve şiddet, EBDÖ ve WKET, iz sürme testi A ve B ve SDÖT ölçekleri uygulanarak çalışma sonlandırıldı. Şizofreni hastalarından 7 tanesi çalışmayı tamamlayamadı. Yedi hastadan 3 tanesi kontrollerine gelmediği, 4 tanesi de etkisizlik ve yan etki nedeni ile ilacını düzensiz kullandığı ya da kestiği için çalışmadan çıkarıldı. Çalışmayı tamamlayan 19 hastanın tedavi sonrası değerlendirmeleri yapıldı.

İstatistik

Elde edilen veriler "SPSS 12.0 for Windows" paket programı kullanılarak çözümlendi. Şizofreni ve sağlıklı kontrol grubunu karşılaştırmak için sosyodemografik ve klinik değişkenler için Ki-kare testi, bilişsel işlevler için Mann Whitney testi ve hasta grubunun tedavi öncesi ve sonrası klinik ölçek ve bilişsel testlerden elde edilen bağımlı değişkenler için Wilcoxon testi kullanıldı. Hastaların tedavi öncesi şizofreni ile ilgili ölçek puanları ile bilişsel işlevleri arasındaki ilişki Spearman korelasyon analizi ile değerlendirildi. Tedaviye verilen yanıtla bilişsel işlev değişimi arasındaki ilişkiyi araştırmak için, tedavi öncesi klinik ölçek puanlarından tedavi sonrası puanların çıkarılması ile oluşan klinik ölçek puanları değişimi ile tedavi öncesi bilişsel işlev puanların-

dan tedavi sonrası bilişsel işlev puanlarının çıkarılması ile elde edilen bilişsel işlev puanları değişimi arasındaki ilişki Spearman korelasyon analizi ile değerlendirildi. İstatistiksel olarak anlamlılık $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

BULGULAR

Hasta ve kontrol grubu bireylerinin sosyodemografik verileri Tablo 1'de gösterilmiştir. Çalışmaya alınan 26 hastanın 19 tanesi çalışmayı tamamladı. Altı hastanın 4'ü kendi isteği ile çalışmayı bırakırken, 2 hasta akut alevlenme yaşadığı ve hastaneye yatırıldığı için çalışma dışı bırakıldı. Hasta grubuna 5-40 mg/gün arasında esnek doz olanzapin tedavisi uygulandı. Çalışma sonlandırıldığında hastaların ortalama olanzapin dozu 18.50 ± 9.61 mg/gündü.

Şizofreni grubunda olanzapin tedavisini tamamlayan hastaların tedavi öncesi ve sonrası yapılan klinik ölçek puanları karşılaştırıldığında, tedavi sonrasında PNBÖ pozitif ($z = -3.686$, $p < 0.001$), negatif ($z = -3.625$, $p < 0.001$) ve genel psikopatoloji ($z = -3.625$, $p < 0.001$) alt ölçekleri ve PNBÖ toplam puanında ($z = -3.784$, $p < 0.001$) anlamlı azalma olduğu saptandı. KGI-Şiddet puanları karşılaştırıldığında çalışmanın başına göre hastalık şiddetinde anlamlı azalma saptanırken ($z = -1.806$, $p = 0.071$), EBDÖ toplam puanlarında anlamlı değişim bulunmadı ($z = -3.384$, $p = 0.001$). Tedaviyi tamamlayan şizofreni hastalarının tedavi öncesi ve sonrası klinik ölçek puanları Tablo 2'de toplu olarak görülmektedir.

Sağlıklı kontrollerin ve şizofreni hastalarının tedavi öncesi bilişsel işlevlerinin karşılaştırılması sonucunda şizofreni grubunda kontrol grubuna göre WKET perseveratif hata sayısı sayısı ($z = -3.95$, $p < 0.001$), perseveras-

Tablo 1: Şizofreni ve kontrol gruplarının sosyodemografik özellikleri ve hasta grubunun klinik özellikleri

	Şizofreni Grubu (n=26)	Sağlıklı Kontrol Grubu (n=19)	Karşılaştırmalar
Yaş	32.76±11.21*	34.47±10.89	$z = -0.598$ $p = 0.550$
Cinsiyet			
Erkek	15 (%57.1)	11 (%57.9)	
Kadın	11 (%42.3)	8 (%42.1)	$\chi^2 = 0.06$ $p = 1.00$
Eğitim (yıl)	10.03±3.37	10.57±4.65	$z = -0.882$ $p = 0.378$
Hastalık başlangıç yaşı	23.73±7.35	-	
Hastalık süresi (ay)	111.50 ± 86.55	-	
Şizofreni tipi			
Paranoid tip	15 (%57.1)	-	
Farklılaşmamış tip	3 (%11.5)	-	
Dezorganize tip	2 (%7.6)	-	
Rezidüel tip	6 (%23)	-	

*Ort±SS (Puan aralığı)

Tablo 2: Şizofreni grubunda olanzapin tedavisi öncesi ve sonrası klinik değerlendirme ölçek puanlarının karşılaştırılması ve olanzapin dozu

	Tedavi öncesi (n=19)	Tedavi sonrası (8. Hafta) (n=19)	Karşılaştırmalar	
PNBDÖ				
Pozitif	21.10±5.53(12-36)*	14.15±2.73(10-18)	z=3.686	p<0.001
Negatif	24.68±7.87(11-22)	18±6.87(9-34)	z=3.625	p<0.001
Genel Psikopatoloji	44.73±10.19(25-69)	32.68±7.97(20-48)	z=3.726	p<0.001
Toplam	90.57±21.76(56-142)	65.05±15.63(42-99)	z=3.784	p<0.001
EBDÖ Toplam	3.66±3.51(0-21)	5.00±3.32(2-12)	z=-1.806	p=0.071
KGI- Şiddet	4.68±1.33(3-7)	3.57±1.07(2-7)	z=3.384	p=0.001
KPDÖ	61.42±15.20(38-101)	42.68±8.49(31-63)	z=6.42	p<0.001
CŞDÖ	6.32±5.23(38-101)	2.53±2.52(38-101)	z=3.74	p<0.001
Olanzapin dozu (8.hafta)	-	18.50±9.61(5-30)		

PNBDÖ: Pozitif ve Negatif Belirtileri Değerlendirme Ölçeği, KGI: Klinik Global İzlenim Ölçeği, EBDÖ: Ekstrapiramidal Belirtileri Değerlendirme Ölçeği
CŞDÖ: Calgary Şizofrenide Depresyon Ölçeği, KPDÖ: Kısa Psikiyatrik Değerlendirme Ölçeği, *Ort±SS (Puan aralığı)

yon yüzdesi ($z=-4.276$, $p<0.001$), tamamlanmış kategori sayısı ($z=-3.087$, $p=0.002$) iz sürme testi A ($z=-3.534$, $p<0.001$), iz sürme testi B ($z=-3.651$, $p<0.001$) ve SDÖT ($z=-4.187$, $p<0.001$) puanları anlamlı olarak düşük bulundu. Şizofreni hastalarının ve sağlıklı kontrol grubunun bilişsel işlev puanları Tablo 3'te toplu olarak görülmektedir.

ti B formu ($z=-3.115$, $p=0.002$) ve SDÖT ($z=-4.187$, $p<0.001$) skorlarında anlamlı artış olduğu saptandı. Perseveratif hata sayısı, perseveratif olmayan hata sayısı, perseveratif hata yüzdesi puanlarının tedavi öncesi ve sonrası değerleri arasında anlamlı fark bulunmadı. Tedaviyi tamamlayan şizofreni hastalarının tedavi öncesi ve sonrası bilişsel işlev puanları Tablo 4'te toplu olarak

Tablo 3: Şizofreni ve kontrol gruplarında bilişsel işlevlerin karşılaştırılması

	Şizofreni Grubu (n=26)	Sağlıklı Kontrol Grubu (n=19)	Karşılaştırmalar	
WKET				
Tamamlanan kategori sayısı	3.33±5.82*	5.15±2.87	z=-3.087	p=0.002
Perseveratif hata sayısı	39.38±24.23	15.52±5.62	z=-3.955	p<0.001
Perseveratif olmayan hata sayısı	22.11±10.70	17.73±7.81	z=-1.576	p=0.115
Perseveratif hata yüzdesi	31.56±17.9	12.17±4.39	z=-4.276	p<0.001
İz sürme A(sn)	70.56±57.21	33.15±17.65	z=-3.534	p<0.001
İz sürme B(sn)	163.96 ± 82.97	80.21±46.67	z=-3.651	p<0.001
SDÖT	5.76±7.73	17.21±5.20	z=-4.187	p<0.001

WKET: Wiskonsin Kart Eşleme Testi, SDÖT: Sayı Dizisi Öğrenme Testi, *Ort±SS (Puan aralığı)

Şizofreni hastalarının olanzapin tedavisi öncesi ve sonrasında yapılan bilişsel işlevleri karşılaştırıldığında WKET tamamlanmış kategori sayısı ($z=-2.140$, $p=0.032$), iz sürme testi A formu ($z=-2.737$, $p=0.006$) iz sürme tes-

görülmemektedir.

Şizofreni grubunun klinik değerlendirme ölçek puanları ile bilişsel işlevlerin ilişkisi değerlendirildiğinde PNBÖ negatif puanı ile iz sürme B puanı ($p<0.05$), PNBÖ

Tablo 4: Şizofreni grubunda olanzapin tedavisi öncesi ve sonrası bilişsel işlevlerin karşılaştırılması

	Tedavi öncesi (n=19)	Tedavi sonrası (n=19)	Karşılaştırmalar	
WKET				
Tamamlanan kategori sayısı	2.59±2.52*	3.26±2.46	z=-2.140	p=0.032
Perseveratif hata sayısı	38.84±22.22	38.63±22.51	z=-1.184	p=0.236
Perseveratif olmayan hata sayısı	22.47±10.51	19.52±8.11	z=-0.784	p=0.433
Perseveratif hata yüzdesi	30.65±16.99	25.79±15.25	z=-1.232	p=0.218
İz sürme A(sn)	77.58±64.13	54.52±38.84	z=-2.737	p=0.006
İz sürme B(sn)	170.63 ± 90.20	116.78±67.14	z=-3.115	p=0.002
SDÖT	5.58±7.94	10.36±8.34	z=-3.115	p=0.016

WKET: Wiskonsin Kart Eşleme Testi, SDÖT: Sayı Dizisi Öğrenme Testi, *Ort±SS (Puan aralığı)

genel puanı ile iz sürme A ve B puanları ($p<0.05$), PNBÖ toplam puanları ile iz sürme A ve B puanları ($p<0.05$), KGI şiddet puanları ile iz sürme B puanı ($p<0.05$) ve KPDÖ puanı ile iz sürme A ve B puanları arasında anlamlı pozitif, EBDÖ toplam puanı ile WKET perseveratif olmayan hata sayısı ($p<0.005$) arasında anlamlı negatif ilişki saptanmıştır.

Şizofreni grubunda tedavi öncesi ve sonrası klinik değerlendirme ölçek puanlarının farkları ile bilişsel işlevlerdeki değişme arasındaki ilişki değerlendirildiğinde ise EBDÖ toplam puanı değişimi ile iz sürme A ve B puanlarının değişimi arasında, KPDÖ puan değişimi ile WKET tamamlanan kategori sayısı değişimi arasında anlamlı pozitif ilişkiler saptanmıştır. Şizofreni hastalarının psikiyatrik ölçek puanları ile bilişsel işlevleri arasındaki ilişki Tablo 5'te, tedaviyi tamamlayan şizofreni hastalarının tedavi öncesi ve sonrası bilişsel işlev puanları arasındaki farkın klinik ölçek puanlarındaki değişim ile ilişkisi Tablo 6'da toplu olarak görülmektedir.

TARTIŞMA

Daha önce yapılan çalışmalarda şizofreni hastalarında yürütücü işlevler, dikkat ve bellek alanlarında kayıplar olduğu bildirilmiştir (9,10). Bizim çalışmamızda da şizofreni hastalarında, sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında WKET perseveratif hata sayısı ve perseveratif hata yüzdesi, SDÖT, iz sürme testi A ve B puanlarında anlamlı düşük sonuçlar saptandı. Bu sonuçlar şizofreni hastalarında yürütücü işlevler, dikkat ve bellek alanlarında bilişsel kayıplar olduğunu desteklemektedir.

Şizofreni hastalarında bilişsel işlevlerde oluşan kaybın hem kötü gidişe yatkınlık oluşturduğu, hem de tedaviye yanıtı etkilediği bilinmektedir (26). Bununla birlikte yaşam kalitesini birincil olarak etkileyen etkenlerin başında bilişsel işlevler gelmektedir. Bu nedenle bilişsel işlevler yaşam kalitesinin artırılmasında hedef alınması gereken faktörlerdendir. Günümüzde şizofreni tedavisi artık sadece pozitif belirtilerin ve akut alevlenmelerin yatıştırılması amacıyla uzaklaşmış, yeni

Tablo 5: Tedavi öncesi PNBÖ, KGI-şiddet, EBDÖ toplam ölçek puanları ile bilişsel işlevlerin ilişkisi

	PNBÖ Pozitif	PNBÖ Negatif	PNBÖ Genel	PNBÖ Toplam	KGI Şiddet	EBDÖ Toplam	KPDÖ	ÇSDÖ
WKET								
Tamamlanan kategori sayısı	0.032	-0.180	-0.132	-0.051	-0.193	-0.207	-0.114	0.016
Perseveratif hata sayısı	0.025	0.120	0.065	0.059	0.070	0.243	0.077	-0.065
Perseveratif olmayan hata sayısı	-0.163	-0.210	-0.111	-0.170	-0.162	-0.569**	-0.121	-0.321
Perseveratif hata yüzdesi	0.018	0.141	0.080	0.068	0.077	0.240	-0.093	-0.088
İz sürme A	0.313	0.362	0.402*	0.412*	0.331	0.102	0.403*	-0.139
İz sürme B	0.240	0.481*	0.456*	0.475*	0.462*	0.409	0.425*	0.071
SDÖT	-0.113	0.106	-0.059	-0.027	0.041	0.075	-0.066	0.304

* $p<0.05$, ** $p<0.01$

WKET: Wiskonsin Kart Eşleme Testi, SDÖT: Sayı Dizisi Öğrenme Testi, PNBÖ: Pozitif ve Negatif Belirtileri Değerlendirme Ölçeği, KGI: Klinik Global İzlenim Ölçeği, EBDÖ: Ekstrapiramidal Belirtileri Değerlendirme Ölçeği, ÇSDÖ: Calgary Şizofrenide Depresyon Ölçeği, KPDÖ: Kısa Psikiyatrik Değerlendirme Ölçeği

Tablo 6: Tedavi öncesi ve sonrası PNBÖ, KGI-şiddet, EBDÖ toplam ölçek puanlarındaki değişim ile bilişsel işlevlerdeki değişimlerin ilişkisi

	PNBÖ Pozitif	PNBÖ Negatif	PNBÖ Genel	PNBÖ Toplam	KGI Şiddet	EBDÖ Toplam	KPDÖ	ÇSDÖ
WKET								
Tamamlanan kategori sayısı	0.391	0.162	0.257	0.326	-0.118	0.210	0.541*	0.241
Perseveratif hata sayısı	-0.177	-0.116	-0.047	-0.115	0.097	0.028	-0.169	-0.048
Perseveratif olmayan hata sayısı	0.039	-0.241	-0.094	-0.097	0.092	-0.330	-0.114	-0.089
Perseveratif hata yüzdesi	-0.154	-0.101	-0.028	-0.094	0.092	0.042	0.042	-0.038
İz sürme A	0.382	0.401	0.267	0.432	0.275	0.696**	0.451	0.353
İz sürme B	0.231	0.059	0.138	0.128	0.254	0.484*	0.186	0.123
SDÖT	-0.054	0.032	0.022	0.028	0.278	0.015	0.099	0.005

* $p<0.05$, ** $p<0.01$

WKET: Wiskonsin Kart Eşleme Testi, SDÖT: Sayı Dizisi Öğrenme Testi, PNBÖ: Pozitif ve Negatif Belirtileri Değerlendirme Ölçeği, KGI: Klinik Global İzlenim Ölçeği, EBDÖ: Ekstrapiramidal Belirtileri Değerlendirme Ölçeği, ÇSDÖ: Calgary Şizofrenide Depresyon Ölçeği, KPDÖ: Kısa Psikiyatrik Değerlendirme Ölçeği

hedeflere yönelmiştir. Son 20 yılda yapılan çalışmalarda bilişsel işlevlerde oluşan kaybın hastalığın çekirdek belirtisi olduğu, genel işlevselliği bozduğu ve kötü gidişe neden olduğu bildirilmektedir (4,27). Bu nedenle özellikle bilişsel işlevlere yönelik tedavi arayışları devam etmektedir. AAP ilaçların hem farklı reseptör profiline sahip olmaları, hem de bilişsel işlevleri etkileyen ekstrapiramidal sistem yan etkilerine daha az neden olmaları dolayısıyla bilişsel işlevler üzerinde olumlu etkisi olacağı varsayılmaktadır ve tipik antipsikotik ilaçlarla yapılan karşılaştırma çalışmalarında olumlu sonuçlar elde edilmiştir (12).

Atipik bir antipsikotik ilaç olan olanzapinin yapılan çalışmalarda pozitif ve negatif belirtiler üzerinde etkili olduğu bildirilmektedir (11). Bizim çalışmamızda da 8 haftalık 5-30 mg esnek doz olanzapin tedavisi ile PNBÖ pozitif, negatif, genel psikopatoloji ve toplam puan alt ölçeklerinin tümünde ve KGI-şiddet değerlerinde anlamlı azalma saptanmıştır. Çalışmamız olanzapinin hem negatif, hem de pozitif belirtiler üzerinde etkili olduğunu ve ekstrapiramidal sistem yan etkileri açısından güvenilir olduğunu göstermektedir. Bilişsel işlevlerde ise 8 haftalık olanzapin tedavisi sonrası iz sürme A ve B, SDÖT'de anlamlı düzelmeler tespit edildi. İz sürme A dikkat işlevini göstermekte, iz sürme B yürütücü işlevleri göstermektedir. SDÖT ise öğrenme ve kısa süreli bellek işlevini göstermektedir. Bu bulgularla olanzapinin dikkat, öğrenme ve kısa süreli bellekte olumlu etkilerinin olduğu görülmektedir. Ancak iz sürme B testinde anlamlı olumlu etkiler gösterilmişken, WKET'de tamamlanmış kategori sayısında hafif bir azalma dikkati çekmektedir. Bu olgu sayısının az olmasından kaynaklanmıştır olabilir.

Olanzapinin bilişsel işlevler üzerine olası etkinliğini bildiren çalışmalar bulunmaktadır ve bu çalışmalarda farklı bilişsel işlevler üzerinde olan etkinlikler bildirilmiştir. (28,29). Şizofreni hastalarında yapılan çalışmalarda olanzapinin özellikle dikkat, öğrenme, bellek ve yürütücü işlevlerde düzelmeler sağladığı bildirilmektedir. Olanzapinle 6 hafta tedavi edilmiş 21 hastada dikkat, motor işlevler, yürütücü işlevler, ve sözel bellekte düzelme bildirilmiştir (10,12). Benzer sonuçlar 29 hastanın 6 hafta olanzapinle tedavi edildiği çalışmada McGurk (30) tarafından da bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda da dikkat ve yürütücü işlevlerde olanzapinin iyileştirici etkilerinin olduğu görülmektedir. TAP ilaçlarla karşılaştır-

malı yapılan çalışmalarda dikkat, yürütücü işlevler ve genel bilişsel işlevlerde olanzapin daha üstün bulunmuştur (12,31-33). Ayrıca diğer YAP ilaçlarla yapılan karşılaştırmalı çalışmalarda da olanzapinin bilişsel işlevlerde daha üstün olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur (12,31). Çalışmalarda klozapinin anlamsal belleği, sözel öğrenmeyi, belleği ve dikkati kabul edilebilir ve güçlü şekilde düzelttiği gösterilmiştir. Buna karşılık risperidonun çalışma belleğinde büyük oranda düzelme sağladığı en dikkati çeken bulgudur (10). Olanzapin bilişsel açıdan klozapine benzer etki göstermektedir (10,12).

Bizim sonuçlarımız daha önce yapılmış olan ve olanzapinin bilişsel işlevler üzerinde olumlu etkinliğini gösteren çalışmalarla uyumludur. Daha önce yapılan çalışmalarda olanzapinin sözel bellek, öğrenme ve akıcılık, dikkat, soyut düşünme ile yürütücü işlevler üzerinde olumlu etkileri olduğu bildirilmiştir (10,27,34,35). Ancak çalışmamızda kontrol grubu olarak başka bir ilaç kullanan hasta grubumuzun olmaması bu konuda yorum yapmamızı zorlaştırmaktadır.

Çalışmamızda hastalık parametreleri ile bilişsel işlevler arasındaki ilişkiye bakıldığında iz sürme A test puanı ile PNBÖ genel, toplam, KGI şiddet puanları arasında; iz sürme B test puanı ile PNBÖ negatif, genel, toplam, KGI şiddet ve KPDÖ puanları arasında pozitif ilişki olduğu bulunmuştur. Bu bulgu hastalık şiddetlendikçe bilişsel işlevlerin bozulduğunu göstermektedir. Pozitif belirtilerle olmayan ancak negatif belirtilerle olan pozitif ilişki, negatif belirtilerle bilişsel işlevlerin birbiri ile ilişkili olduğunu desteklemektedir. Bizim çalışmamızda hem dikkati hemde yürütücü işlevi gösteren iz sürme B puanı ile negatif belirtiler arasında anlamlı pozitif ilişki tespit edildi. Ancak dikkat işlevini gösteren iz sürme A puanı daha çok genel psikotik belirti düzeyini gösteren PNBÖ toplam, genel ve KPDÖ puanları ile anlamlı derecede pozitif ilişkili bulundu. Hastalık düzeyinin özellikle dikkat ölçütlerini etkilediğini göstermektedir. Uzun zamandan beri negatif belirtilerin gelişmesinden ve bilişsel işlevlerden frontal lobun sorumlu olduğu bilinmektedir (36). Çalışmaya alınan hastaların işlevsel nörogörüntüleme tekniklerinin kullanılarak araştırılması bu konuda katkı sağlayabilir.

Hastalarda tedavi ile bilişsel işlevlerdeki düzelmelerin klinik düzelme ile ilişkisinin olup olmadığı da ayrı bir sorudur. Bu çalışmada tedavi sonucunda hastaların klinik test puanlarındaki değişim ile bilişsel işlevlerde-

ki değişim arasında ilişki olup olmadığı da araştırıldı. Bunun sonucunda EBDÖ toplam puanındaki değişim ile iz sürme A ve B puanlarının değişimi arasında anlamlı pozitif ilişki saptanmıştır. Bu ekstrapiramidal belirtiler azaldıkça iz sürme A ve B testi sonucunun da düzeldiğini göstermektedir. Bu özellikle ekstrapiramidal belirtilerin motor işlevleri etkilemesi ile test sonuçlarını etkileyebileceğini de desteklemektedir. EPS etkisinin olmaması ya da daha düşük olması atipik antipsikotiklerin klasik antipsikotiklere göre önemli bir üstünlüğüdür. Tedavi sonrasında KPDÖ puanındaki değişim ile WKET tamamlanan kategori sayısı değişimi arasında da pozitif ilişki bulundu. Bu psikotik belirtilerdeki düzelmenin yürütücü işlevlerde artışa neden olduğunu desteklemektedir. Ancak diğer bilişsel işlevlerle hastalığın kliniğine ait değişim arasında bir ilişkinin olmadığı görülmektedir.

Olanzapinin bilişsel işlevlere olan katkısının mekanizması tartışmalıdır. Bazı yazarlar bilişsel işlevlerdeki düzelmenin EPS yan etkilerinin olmaması, antikolinergik etkisinin daha az olması, D2 reseptörlerine etkisinin az olmasından kaynaklandığını öne sürmektedirler (10,31,37). Bizim çalışmamızda da EPS ile iz sürme A ve B arasında bulduğumuz ilişki, EPS belirtilerindeki düzelme ile bilişsel düzelmenin ilişkili olabileceğini desteklemektedir. Ancak bilişsel düzelmenin EPS ile ilişkili olmadığını bildiren çalışmalar da vardır (31,38).

Yapılan bazı çalışmalarda olanzapinin doğrudan bilişsel işlevler üzerine etkisinin olduğu öne sürülmektedir. Bilişsel işlevlerde prefrontal bölgede yer alan D1 reseptörlerinin rol aldığını, şizofrenide D1 reseptör azalmasının yürütücü işlev bozuklukları ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (38). Bu bulgular atipik antipsikotik ilaçların prefrontal kortekste dopamini artırarak bilişsel işlevleri düzelttiğini desteklemektedir (40).

Ancak bilişsel işlevler üzerine olan olumlu etkinin psikopatolojinin düzelmesinden bağımsız olup olmadığı tam olarak bilinmemektedir. Bazı çalışmalar psikotik belirtilerle bilişsel işlevler arasında ilişki olduğunu desteklemektedir (41-47). Ancak bazı çalışmalar da psikotik belirtilerdeki düzelme ile bilişsel işlevlerin düzelmesi arasında bir ilişki olmadığını desteklemektedir (31). Bizim çalışmamızda bulduğumuz sonuçlar da psikotik belirtilerdeki düzelmenin bilişsel düzelme ile ilişkili olduğunu desteklemektedir.

Bir yazar serotonerjik ve kolinerjik sisteme etkileri-

nin bilişsel işlevlere katkısı ile ilişkili olabileceğini öne sürmüştür (48). Ayrıca bilişsel işlevlerdeki düzelme olanzapin ve diğer YAP ilaçların D2 reseptörüne daha az ve serotonerjik, histaminerjik ve adrenerjik reseptörlere daha fazla ilgisinin olması ve D2 dışındaki dopamin reseptörlerine etkisinin olması ile ilişkili olabilir (31). Ayrıca diğer antipsikotik ilaçlara göre olanzapinin daha az antikolinergik etkisinin olması da, bilişsel işlevlere olumlu etkisine katkıda bulunuyor olabilir. Antikolinergik ilaçların bilişsel işlevleri olumsuz etkiledikleri bilinmektedir (37,49).

5-HT2A reseptör uyarılmasının nöronal yapı, nöron yaşamı, farklılaşması, sinaps sağlamlılığını düzenleyen beyin kaynaklı büyüme faktörünü (BDNF) serebral korteks, hipokampus, frontal ve diğer kortikal bölgelerde artırırken dentat girusta azalttığı bildirilmiştir (50). Stres hipokampal BDNF seviyelerini azaltarak nörogenezi baskılayabilmektedir, bu şizofreni seyri sırasında görülen bilişsel işlev bozukluğuna neden oluyor olabilir. Olanzapin 5-HT2A antagonizması aracılığı ile stresin bilişsel işlevler üzerine olumsuz etkisini önleyebilir. Ayrıca stres kortikosteroid düzeyini artırarak nörotoksik etkiler gösterebilir (51). Bir YAP olan klozapinin şizofrenik hastalarda artmış kortizol seviyelerini normal düzeylere düşürdüğü gösterilmiştir (52). Bu YAP ilaçların bilişsel işlevleri düzeltilmesi ile bağlantılı olabilir.

Çalışmamızda elde ettiğimiz bulguların bazı kısıtlılıkları da mevcuttur. Bunlardan birincisi hasta sayısının yetersiz olmasıdır. Daha fazla sayıda hasta ile yapılan çalışmalarda bu kısıtlılık aşılanacaktır. İkincisi kontrol grubu olarak sağlıklı bireyler alınmış, hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası verileri karşılaştırılmıştır. Burada kontrol grubu olarak tedavi almayan şizofreni hastalarının alınması daha sağlıklı bilgiler elde edilmesini sağlayacaktır, ama bu da tedavi ile ilgili etik sorunları gündeme getirecektir. Ayrıca başka grup bir ilaç kullanan hastaların kontrol grubu olarak alınması düşünülebilir. Ayrıca biz hastaların öğrenme, bellek, dikkat ve yürütücü işlevlerini değerlendirmek amacıyla WKET, SDÖT ve iz sürme A ve B testlerini uyguladık. Hastaların bilişsel işlevleri daha geniş bir nörobilişsel test batteryası ile incelendiğinde ek bilgiler elde edilecektir.

Sonuç olarak şizofreni tedavisinde bilişsel işlevlerde oluşan kayıplar tedavinin en önemli hedeflerinden olup, bu kayıplar şizofreni hastalarının kişilerarası ilişkiler, toplumsal yaşam, iş ve eğitim öğretim yaşamlarını

etkileyerek, yeti yitimine ve yaşam kalitelerinin bozulmasına neden olan en önemli süregen belirtilerdir. Çalışmamız atipik bir antipsikotik olan olanzapinin hem pozitif ve negatif belirtiler üzerinde etkin, hem ekstrapiramidal yan etkiler açısından güvenilir, hem de bilişsel işlevler üzerinde özellikle yürütücü işlevler, dikkat ve bellek alanlarında olumlu etkiye sahip olduğunu

göstermiştir. Çalışmamızdan elde ettiğimiz veriler şizofreni hastalarının tedavisinde yol gösterici olmakla birlikte, hasta sayısının az olması, tedavi süresinin kısa olması, diğer antipsikotik ilaçlarla karşılaştırılmamış olması gibi sınırlılıkları mevcuttur. Daha geniş gruplarda, uzun süreli karşılaştırmalı izlem çalışmalarının yapılması yararlı olacaktır.

Kaynaklar:

- Ceylan ME, Çetin M (ed). Araştırma ve klinik uygulamada Biyolojik Psikiyatri- Şizofreni 3. Baskı; 2005
- Riley EM, McGovern D, Mockler D, Doku VC, O'Ceallaigh S, Fannon DG, Tennakoon L, Santamaria M, Soni W, Morris RG, Sharma T. Neuropsychological functioning in first-episode psychosis evidence of specific deficits. *Schizophr Res* 2000; 43:47-55
- Hughes C, Kumari V, Soni W, Das M, Binneman B, Drozd S, O'Neil S, Mathew V, Sharma T. Longitudinal study of symptoms and cognitive function in chronic schizophrenia. *Schizophr Res* 2003; 59:137-146
- Green MF. What are the functional consequences of neurocognitive deficits in schizophrenia? *Am J Psychiatry* 1996; 153:321-330
- Mortimer AM. Cognitive function in schizophrenia- do neuroleptics make a difference? *Pharmacol Biochem Behav* 1997; 56: 789-795
- Cassens G, Inglis AK, Appelbaum PS, Gutheil TG. Neuroleptics: effects on neuropsychological function in chronic schizophrenic patients. *Schizophr Bull* 1990;16: 477-499
- Nestor PG, Faux SF, McCarley RW, Sands SF, Horvath TB, Peterson A. Neuroleptics improve sustained attention in schizophrenia: a study using signal detection theory. *Neuropsychopharmacology* 1991; 4: 145-149
- Bilder RM, Turkel E, Lipschutz-Broch L, Lieberman JA. Antipsychotic medication effects on neuropsychological functions. *Psychopharmacol Bull* 1992; 28: 353-366
- Bilder RM, Lipschultz-Broch L, Reiter G, Mayerhoff D, Loebel A, Degreef G, Ashtari M, Lieberman JA. Neuropsychological studies of first episode schizophrenia. *Schizophr Res* 1991; 4: 381-382
- Meltzer HY, McGurk SR. The effect of clozapine, risperidone and olanzapine on cognitive function in schizophrenia. *Schiz Bull* 1999; 25: 233-255
- Abi-Dargham A, Laruelle M. Mechanisms of action of second generation antipsychotic drugs in schizophrenia insights from brain imaging studies. *Eur Psychiatry* 2005; 20:15-27
- Purdon SE, Jones BD, Stip E, Labelle A, Addington D, David SR, Breier A, Tollefson GD. Neuropsychological change in early phase schizophrenia during 12 months of treatment with olanzapine, risperidone, or haloperidol. The Canadian Collaborative Group for research in schizophrenia. *Arch Gen Psych*. 2000; 5: 249-258
- Overall JE, Gorham DR. The Brief Psychiatric Rating Scale. *Psychol Rep*. 1962; 10:799-812
- Soykan Ç. Institutional differences and case typicality as diagnosis system severity, prognosis and treatment. Master Tezi. Orta Doğu Teknik Üniversitesi 1990
- Kay SR, Fiszbein A, Opler LA The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull*, 1987; 13: 261-276
- Kostakoğlu AE, Batur S, Tiryaki A. Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeğinin (PANSS) Türkçe Uyarlamasının Geçerlik ve Güvenilirliği. *Türk Psikoloji Dergisi* 1999; 14:23-32
- Guy W. ECDEU Assessment manual for psychopharmacology, CDHEW 1976; No: 76-338, US Department of Health, Education and Welfare, Rockville, MD, S. 217-222
- Addington D, Addington J, Maticka-Tyndale E. Specificity of the Calgary Depression Scale for schizophrenia. *Schizophr Res* 1994; 11: 239-244
- Aydemir Ö, Danacı Esen A, Devenci A, İçelli İ. Calgary Şizofrenide Depresyon Ölçeği'nin Türkçe versiyonunun güvenilirliği ve geçerliliği. *Nöropsikiyatri Arşivi* 2000; 37:82-86
- Chouinard G, Ross-Chouinard A, Annable L. Extrapyramidal symptom rating scale. *Can J Neurol Sci* 1980;7: 233
- Grant DA, Berg EA. A behavioural analysis of degree of reinforcement and ease of shifting to new responses in a Weigl-type card sorting problem. *J Exp Psychology* 1948;38: 404-411
- Karakaş S, Irak M, Kurt M, Erzenin Ö. Wisconsin Kart Eşleme Testi ve Stroop Testi TBAG Formu: Ölçülen özellikler açısından karşılaştırmalı analiz. *Psikiyatri Psikoloji Psikofarmakoloji Dergisi* 1999; 7: 179-192
- Reitan RM. Trail Making Test. Manual for Administration and Scoring. Reitan Neuropsychological Laboratory, 1992;South Tucson, AZ
- Zangwill OL. Clinical tests of memory impairment. *Proc Royal Soc Med* 1943; 36:576-580
- Cantez E, Akça Ş, Akkapulu F, Bekçi B, Canlı P, Çakar A, Yıldırım S. BİLNOT Bataryası Testlerinden İşaretleme Testi ve Sayı Dizisi Öğrenme Testi'nin test-tekrar test güvenilirlik çalışması. IX. Ulusal Psikoloji Kongresi, 1996; İstanbul
- Purdon SE, Labelle A, Boulay L. Neuropsychological change in schizophrenia after 6 weeks of clozapine. *Schizophr Res* 2001; 48:57-67

27. Stratta P, Donda P, Rossi A, Rossi A. Executive function assessment of patients with schizophrenic disorder residual type in olanzapine treatment: an open study. *Hum Psychopharmacol Clin Exp* 2005; 20: 401-408
28. Keefe RS, Silva SG, Perkins DO, Lieberman JA. The effects of atypical antipsychotic drugs on neurocognitive impairment in schizophrenia: a review and meta-analysis. *Schizophr Bull* 1999; 25:201-222
29. Harvey PD, Keefe RSE. Studies of cognitive change in patients with schizophrenia following novel antipsychotic treatment. *Am J Psychiatry* 2001; 158:176-184
30. McGurk SR, Lee MA, Jayathilake K, Meltzer HY. Cognitive effects of olanzapine treatment in schizophrenia. *Med Gen Med* 2004; 6:27
31. Bilder RM, Goldman RS, Volavka J, Czobor P, Hoptman M, Sheitman B, Lindenmayer JP, Citrome L, McEvoy J, Kunz M, Chakos M, Cooper TB, Horowitz TL, Lieberman JA. Neurocognitive effects of clozapine, olanzapine, risperidone, and haloperidol in patients with chronic schizophrenia or schizoaffective disorder. *Am J Psychiatry* 2002; 159:1018-1028
32. Cuesta MJ, Peralta V, Zarzuela A. Effects of olanzapine and other antipsychotics on cognitive function in chronic schizophrenia: a longitudinal study. *Schizophr Res* 2001; 48:17-28
33. Keefe RS, Young CA, Rock SL, Purdon SE, Gold JM, Breier A: HGGN Study Group. One-year double-blind study of the neurocognitive efficacy of olanzapine, risperidone, and haloperidol in schizophrenia. *Schizophr Res* 2006; 81:1-15
34. Keefe RS, Seidman LJ, Christensen BK, Hamer RM, Sharma T, Sitkoorn MM, Lewine RR, Yurgelun-Todd DA, Gur RC, Tohen M, Tollefson GD, Sanger TM, Lieberman JA. Comparative effect of atypical and conventional antipsychotic drugs on neurocognition in first-episode psychosis: A randomized, double-blind trial of olanzapine versus low doses of haloperidol. *Am J Psychiatry* 2004; 161:985-995
35. Sharma T, Hughes C, Soni W, Kumari V. Cognitive effects of olanzapine and clozapine treatment in chronic schizophrenia. *Psychopharmacology* 2003;16: 398-403
36. Andreasen NC, Rezaei K, Alliger R, Swayze VW II, Flaum M, Kirchner P, Cohen G, O'Leary DS. Hypofrontality in neuroleptic-naïve patients and in patients with chronic schizophrenia: assessment with xenon 133 single-photon emission computed tomography and the Tower of London. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49:943-958
37. Chengappa KNR, Pollock BG, Parepally H, Levine J, Kirshner MA, Brar JS. Anticholinergic differences among patients receiving standard clinical doses of olanzapine or clozapine. *J Clin Psychopharmacol* 2000; 20:311-316
38. Weiser M, Shneider-Beerli M, Nakash N, Brill N, Bawnik O, Reiss S, Hocherman S, Davidson M. Improvement in cognition associated with novel antipsychotic drugs: a direct drug effect or reduction of EPS? *Schizophr Res* 2000; 46:81-89
39. Okubo Y, Shuhara T, Suzuki K, Kobayashi K, Inoue O, Terasaki O, Someya Y, Sassa T, Sudo Y, Matsushima E, Iyo M, Tateno Y, Toru M. Decreased prefrontal dopamine D1 receptors in schizophrenia revealed by PET. *Nature* 1997; 385, 634-636
40. Friedman JI, Temporini H, Davis KL. Pharmacologic strategies for augmenting cognitive performance in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1999; 45: 1-16
41. Meltzer HY. Dimensions of outcome with clozapine. *Br J Psychiatry* 1992; 160 (Suppl 17): S43-S53
42. Hagger C, Buckley P, Kenny JT, Fiedman L, Ubogy D, Meltzer HY. Improvement in cognitive function and psychiatric symptoms in treatment-refractory schizophrenic patients receiving clozapine. *Biol Psychiatry* 1993; 34: 702-712
43. Zahn, TP, Pickar D, Haier RJ. Effects of clozapine, fluphenazine, and placebo on reaction time measures of attention and sensory dominance in schizophrenia. *Schizophr Res* 1994; 13, 133-144
44. Hoff AL, Faustman WO, Wieneke M, Espinoza S, Costa M, Wolkowitz O, Csernansky JG. The effect of clozapine on symptom reduction, neurocognitive function, and clinical management in treatment-refractory state hospital schizophrenic patients. *Neuropsychopharmacology* 1996; 15: 361-369
45. Stip E, Lussier I. The effect of risperidone on cognition in patients with schizophrenia. *Can J Psychiatry* 1996; 41 (Suppl 2), S35-S40
46. Galletly CA, Clark CR, McFarlane AC, Weber DL. Relationships between changes in symptom ratings, neuropsychological test performance and quality of life in schizophrenic patients treated with clozapine. *Psychiatry Res* 1997; 72, 161-166
47. Green MF, Marshall BD, Wirshing WC, Ames D, Marder SR, McGurk S, Kern RS, Mintz J. Does risperidone improve verbal working memory in treatment-resistant schizophrenia? *Am J Psychiatry* 1997; 154: 799-804
48. Scarr E, Copolov DL, Dean B. A proposed pathological model in the hippocampus of subjects with schizophrenia. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2001; 28:70-73
49. Bilder RM. Neurocognitive impairment in schizophrenia and how it affects treatment options. *Can J Psychiatry* 1997; 42: 255-264
50. Vaidya VA, Marek GJ, Aghajanian GK, Duman RS. 5-HT_{2A} receptor-mediated regulation of brain-derived neurotrophic factor mRNA in the hippocampus and the neocortex. *J Neurosci* 1997; 17:2785-2795
51. Sapolsky RM. The physiological relevance of glucocorticoid endangerment of the hippocampus. *Ann NY Acad Sci USA* 1994; 746:294-304
52. Meltzer HY, Matsubara S, Lee JC. Classification of typical and atypical antipsychotic drugs on the basis of dopamine D₁, D₂ and serotonin₂ pK_i values. *J Pharmacol Exp Ther* 1989; 251:238-246