



Haloperidol veya Klozapin ile Tedavi Edilmekte Olan Şizofrenik Hastalarda Nöropsikolojik Değerlendirme

Serhat Çıtak¹, Ebru T. Çakıcı², Mehmet Çakıcı³

ÖZET:

Haloperidol veya klozapin ile tedavi edilmekte olan şizofrenik hastalarda nöropsikolojik değerlendirme

Amaç: Bu çalışmanın amacı, şizofreni tanısıyla tedavi edilen hastalarda haloperidol ve klozapin'in bilişsel işlevler üzerindeki etkilerini incelemek ve bu iki ilacın bilişsel işlevler üzerinde farklı etkileri olup olmadığını araştırmaktır. Çalışmanın hipotezi, belli bir süreden bu yana antipsikotik ilaç kullanan hastalarda, klozapin'in bilişsel işlevler üzerindeki düzeltici etkisinin haloperidol'e göre daha yüksek olacağı şeklindedir.

Yöntem: Bu çalışmaya DSM-IV ölçütlerine göre şizofreni tanısı konulan toplam 52 olgu alınmıştır. Olguların 37'si haloperidol, 15'i klozapin ile en az 2 haftalık bir süre boyunca tedavi edilmekte olan hastalardır. Çalışmaya alınan tüm olgularda demografik değişkenler hastalar ve yakınlarıyla yapılan görüşmeler sonucunda elde edilmiştir. Tüm olgulara daha sonra bir nöropsikolojik test bataryası uygulanmıştır. Demografik veriler yaş, eğitim süresi, hastalık süresi, hastaneye yatış sayısı, geçmişte ve halen uygulanmakta olan tedavi tipi, halen uygulanmakta olan tedavinin süresi gibi değişkenleri içermektedir. Nöropsikolojik test bataryası geniş ölçekli bir dizi bilişsel işlevi değerlendirmek üzere tasarlanmıştır. Bu değerlendirmeler, dikkat, öğrenme ve bellek, yürütücü işlevler, lisan ve görsel-konumsal algı gibi işlevlere odaklanmıştır. Batarya bu işlevleri değerlendiren 11 testten oluşmaktadır. Elde edilen veriler, klozapin ve haloperidol kullanmakta olan iki hasta grubunda Mann Whitney U ve ki-kare istatistik yöntemleriyle karşılaştırılmıştır.

Bulgular: Çalışmaya alınan iki grup arasında yapılan karşılaştırmalar sonucunda, öğrenme ve bellek, yürütücü işlevler ve görsel-konumsal algı işlevleri açısından anlamlı farklılıklar saptanmıştır. Klozapin ile tedavi edilen hasta grubunda, öğrenme ve bellek, yürütücü işlevler ve görsel-konumsal algı işlevlerini değerlendiren alt testlerdeki performans, haloperidol ile tedavi edilen gruba göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Klozapin grubunda, sözel bellek süreçleri testinde anlık bellek, toplam öğrenme puanı ve en yüksek öğrenme skoru daha yüksek, tam öğrenmenin sağlandığı deneme sayısı daha düşük bulunmuştur ($p=0,03$ ve $p=0,05$). Bu grupta ayrıca Raven progresif matrisler testi ve Benton çizgi yönü belirleme testindeki toplam doğru yanıt sayısı daha yüksek bulunmuştur ($p=0,01$ ve $p=0,02$).

Sonuçlar: Çalışmamızın sonucunda, klozapin ile tedavi edilmekte olan şizofreni hastalarında bilişsel işlev performansının haloperidol ile tedavi edilen hastalara göre daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Klozapin grubunda öğrenme ve bellek, yürütücü işlevler ve görsel-konumsal algı işlevlerindeki performansın haloperidol grubuna göre belirgin biçimde daha yüksek olduğu saptanmıştır. Benton Çizgi Yönü Belirleme Testi kullanılarak saptanan görsel-konumsal algı işlev farklığı, literatürde sıklıkla yer almayan ve yeni sayılabilecek bir bulgu olarak dikkati çekmektedir. Bazı kısıtlılıklar sebebiyle, çalışmamızın sonuçları genellemelere varmak için yeterli değildir. Kısıtlılıklarına rağmen çalışmamız, klozapin'in şizofreni hastalarının bilişsel işlevleri üzerindeki etkilerinin haloperidol'e göre daha olumlu olabileceğini düşündürmekte, ayrıca klozapin tedavisinin görsel-konumsal algı işlevleri üzerindeki etkilerine ilişkin yeni çalışmalar yapılmasını önerebilecek bulgular içermektedir.

Anahtar sözcükler: Şizofreni, nöropsikolojik değerlendirme, antipsikotikler, haloperidol, klozapin

Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2009;19:5-14

ABSTRACT:

Neuropsychological assessment in schizophrenic patients treated with haloperidol or clozapine

Objective: The purpose of this study was to examine whether there are differences between two schizophrenic patient groups treated with haloperidol or clozapine, on measures of cognitive functions. The hypothesis of the study was that the patients treated with clozapine would demonstrate higher performance on neurocognitive functions than those treated with haloperidol.

Method: Fiftytwo patients who met DSM-IV criteria for schizophrenia were included in this study. Thirtyseven patients have been treated with haloperidol and 15 patients with clozapine for at least a two-week period. Demographic variables were obtained by interviewing the patients and their relatives. These variables included age, gender, educational status, duration of illness, number of admissions, and type and duration of past and present treatment. A comprehensive neurocognitive test battery was designed to evaluate a broad range of cognitive domains and was administered to all subjects. The battery included 11 tests. These assessments were focused on measures of attention, learning and memory, executive functions, language, and visuospatial perception. Obtained variables of two treatment groups were compared by using Mann-Whitney U test and Chi-square test.

Results: In terms of neuropsychological functioning, there were significant differences between two treatment groups. The patients under clozapine treatment performed significantly better than those under haloperidol treatment on measures of learning and memory, executive functions, and visuospatial perception. In clozapine group when compared to haloperidol group, while immediate learning, total learning, and highest learning scores of Auditory Verbal Learning Test were significantly higher and average number of trials for exact learning was significantly lower ($p=0,03$ & $p=0,05$). The number of correct responses on Raven Progressive Matrices Test and on Benton Judgment of Line Orientation Test were also significantly higher ($p=0,01$ & $p=0,02$) in clozapine group. These detected differences were found to be powerful enough.

Conclusion: In the present study, patients under clozapine treatment demonstrated higher neuropsychological performance than those under haloperidol treatment. The performance was significantly higher on measures of learning and memory and executive and visuospatial functions. Particularly, the difference detected on Benton Judgment of Line Orientation Test was a new and rarely replicated finding. Due to some limitations of the study, our results are suggestive rather than conclusive. In spite of the limitations this study might suggest that in schizophrenic patients, the performance of clozapine treated patients in some domains of neurocognitive functions would be better than those of haloperidol treated patients. Future studies might focus on measures of visuospatial perception.

Key words: Schizophrenia, neuropsychological assessment, haloperidol, clozapine

Bulletin of Clinical Psychopharmacology 2009;19:5-14

¹Uzm. Dr., Psikiyatri Uzmanı, Biyoistatistik Doktoru, Erenköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul-Türkiye

²Doç. Dr., Psikiyatri Uzmanı, Yakın Doğu Üniversitesi Fen ve Edebiyat Fakültesi Psikoloji Bölümü, Bölüm Başkanı Kuzey Kıbrıs Türk Cumhuriyeti

³Doç. Dr., Psikiyatri Uzmanı, Yakın Doğu Üniversitesi Fen ve Edebiyat Fakültesi Psikoloji Bölümü, Öğretim Üyesi Kuzey Kıbrıs Türk Cumhuriyeti

Yazışma Adresi / Address reprint requests to: Uzm. Dr. Serhat Çıtak, Erenköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul-Türkiye

Telefon / Phone: +90-216-356-0503

Elektronik posta adresi / E-mail address: dserhat@hotmail.com

Kabul tarihi / Date of acceptance: 21 Aralık 2008 / December 21, 2008

Bağıntı beyanı:

S.Ç.: E.T.Ç. ve M.Ç.: yok.

Declaration of interest:

S.Ç.: E.T.Ç. and M.Ç.: none.

GİRİŞ

Şizofreninin anlaşılması konusunda özel nörobiyolojik bir önemi olduğu düşünülen üç temel bilişsel işlev var-

dır: Dikkat, bellek ve problem çözümü. Şizofrenide bu üç temel işlev ile birlikte, dil işlevleri ve icra işlevleri ile ilgili bozukluklar olduğu da düşünülmektedir (1-3). Şizofrenideki bilişsel eksiklikler premorbid dönemde başlar ve

hastalığın seyri boyunca, devam eder. Genel olarak, bilişsel bozukluk zaman içinde büyük ölçüde değişim göstermeyen ve hastalığın diğer semptomlarından daha önce belli bir düzeyde var olan değişmez bir özelliktir (1,4,5). Şizofrenideki bilişsel işlev bozukluklarının hastalığın birincil ve temel niteliklerini yansıtan, klinik belirtilerden bir ölçüde bağımsız, sosyal ve mesleki işlevsellikte azalmalara yol açan eksiklikler olduğu sonucuna varılmıştır (6). Şizofreni hastaları bir ödevi sürdürmekte, yeni bilgiyi edinmekte ve anımsamakta güçlük çekerler. Şüpheli durumlarla karşılaştıklarında, problem çözümü konusunda sistematik bir yaklaşım geliştiremezler ve birtakım işaretlerden, düzeltici geri-bildirimlerden düşük düzeyde faydalanırlar (1). Gözlenen bilişsel işlev bozuklukları hastalık sürecinin oluşturduğu yapısal ve işlevsel beyin patolojilerinin bir yansıması olabileceği gibi, uygulanan ilaç tedavilerinin etkilerine bağlı olarak da ortaya çıkabilir (1,3,7). Antipsikotiklere ek olarak, hastalar genellikle antikolinergik ve benzodiazepin grubu ilaçları da kullanırlar. Bütün bu ilaçlar psikolojik test performansını etkileyebilirler. Antikolinergik ilaçların ve benzodiazepinlerin belleğin kayıttı bileşeninde bozulmaya yol açtığı gösterilmiştir. Antipsikotiklerin bilişsel süreçler üzerindeki etkileri ise daha belirsizdir (1,3).

Geleneksel antipsikotiklerin şizofreni hastalarında özellikle tedavinin erken döneminde bilişsel işlevler üzerinde olumsuz etkilerinin ortaya çıkabileceği, uzun süreli kullanımda ise bu etkilere tolerans geliştiği ya da belirgin bir değişiklik olmadığı bildirilmiştir (8,9). Hem serotonin hem de dopamin reseptörleri üzerinden etkide bulunan atipik antipsikotik ilaçların bilişsel işlevler üzerindeki etkilerinin tipik antipsikotiklere göre daha olumlu özellikler taşıdığı öne sürülmektedir (10).

Goldberg ve Weinberger (1996) yaptıkları bir gözden geçirme sonucunda tipik antipsikotiklerin dikkat, bellek, icra ve motor işlevleri işlev üzerinde olumsuz etkileri olduğunu ortaya koymuşlardır (11). Şizofrenide tipik antipsikotik ilaçların bilişsel işlevler üzerindeki etkilerini inceleyen çalışmaların sonuçları değişkenlikler göstermektedir (12).

Atipik antipsikotiklerin prototipi olan klozapin, bilişsel işlevler üzerindeki etkileri en çok incelenen atipik antipsikotiktir. Klozapinin en sık olarak sözel akıcılık ve dikkat, yürütücü işlevlerin bazı tipleri, sözel öğrenme ve bellek üzerine etkili olduğu, işleyen bellek üzerine etkilerinin ise sınırlı olduğu bildirilmiştir. Bu konudaki literatür

bulguları gözden geçirildiğinde, bir çok çalışmada klozapinin düzeltici etkilerinin vurgulandığı, bazı çalışmalarda herhangi bir değişiklik olmadığına ortaya konduğu, birkaç çalışmada da bozucu etkilerinin kaydedildiği anlaşılmıştır (9,13).

Lee ve arkadaşları (14) klozapinin bilişsel işlevler üzerindeki etkilerini araştırmışlar ve dikkat, sözel akıcılık ve grafo-motor hız performansının tipik antipsikotik uygulanan gruba göre bütün değerlendirmelerde daha yüksek olduğunu saptamışlardır. Hagger ve arkadaşları (15) klozapin tedavisi sonucunda sözel akıcılık, sözel bellek ve grafo-motor işlevlerinde belirgin düzeltilmeler olduğunu belirlemişlerdir. Çeşitli çalışmalarda, klozapin tedavisi sonucunda bellek, dikkat, sözel akıcılık işlevlerinde belirgin düzeltilmeler olduğu, icra işlevlerinde ise değişiklik olmadığı ortaya konmuştur (4). Goldberg ve arkadaşları (6) 15 aylık klozapin tedavisi sonunda görsel bellek işlevlerinde bozulma olduğunu belirlemişlerdir.

Buchanan ve arkadaşları (16) klozapin haloperidol ve flufenazin verilen hastalarda 10 hafta sonunda, sözel akıcılık ve görsel-uzamsal algı performansının haloperidol verilen grupta klozapin verilen gruba göre daha düşük olduğu saptamışlardır. Bir yıllık klozapin tedavisi sonucunda, sözel akıcılık ve görsel-uzamsal algı işlevlerinde flufenazin verilen gruba göre anlamlı bir düzelme olduğu anlaşılmıştır (16). Hoff ve arkadaşları (17), klozapin tedavisi sonrasında sözel akıcılık ve grafo-motor hız performansında anlamlı düzelme, görsel bellek ve icra işlevlerinde ise bozulma saptamışlardır. Antipsikotik ilaçların şizofrenide bilişsel işlevler üzerindeki etkilerinin incelendiği bir gözden geçirme çalışması sonucunda; tipik antipsikotiklerin dikkat işlevleri üzerinde düzeltici etkide bulunduğu, klozapin tedavisinin sözel akıcılık ve grafo-motor hız işlevlerinde olumlu, görsel bellek ve sözel çalışan bellek işlevlerinde ise olumsuz değişimlere yol açtığı, diğer bilişsel işlevleri belirgin biçimde etkilemediği, risperidon tedavisinin, sözel çalışan bellek işlevlerinde düzeltici etkileri olduğu, olanzapin tedavisinin ise dikkat, motor, görsel algı, icra ve öğrenme işlevleri üzerinde anlamlı düzeltilmeler sağladığı belirlenmiştir (18-20).

Bu çalışmanın amacı, şizofreni hastalarında haloperidol ve klozapin'in bilişsel işlevler üzerindeki etkilerini karşılaştırmaktır. Çalışmanın hipotezi, şizofreni tanısı ile belli bir süreden bu yana antipsikotik ilaç kullanan hastalardan, klozapin kullanan grupta bilişsel işlev performansının haloperidol kullanan gruba göre daha yüksek olacağı

ğışıklindedir. Özellikle öğrenme ve bellek, yürütücü işlevler, sözel akıcılık ve görsel uzamsal algı performansının klozapin grubunda daha yüksek olacağı öngörülmektedir.

Tipik ve atipik nöroleptik ilaçların şizofrenide bilişsel işlevler üzerindeki etkilerine ilişkin karşılaştırmalı çalışmalar yapılmıştır. Ancak klozapin ile haloperidolün etkilerinin doğrudan karşılaştırıldığı çok fazla çalışma bulunmamaktadır. Ayrıca yapılan çalışmalarda, genellikle bilişsel işlevlerin belli alanlarına odaklanılmıştır. Bizim çalışmamızda ise, çok sayıda testin kullanıldığı geniş bir nöropsikolojik batarya uygulanmış ve bu sayede pek çok bilişsel işlevin aynı anda değerlendirilmesi mümkün olmuştur.

YÖNTEM

1. Olguların Seçimi ve Tanımlanması:

Bu çalışmanın örneklemini Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2. Psikiyatri Kliniği'ne yatırılmış hastalar arasından 2 psikiyatri uzmanı (SÇ ve ETÇ) tarafından değerlendirilerek DSM-IV tanı ölçütlerine göre şizofreni tanısı konulan hastalar oluşturmuştur. Çalışmanın süresi boyunca kliniğe yatırılmış 65 şizofreni tanılı hasta arasından çalışmaya alınma ölçütlerini karşılayan 53 olgu sırasıyla alınmıştır. 12 olgu, haloperidol veya klozapin dışında antipsikotik ilaç kullanmakta olmaları, alkol veya madde kötüye kullanım/bağımlılık öyküsünün bulunması ve eğitim süresinin 5 yıldan az olması gibi dışlanma ölçütleri nedeniyle çalışmaya alınmamıştır. Çalışmaya katılan hastalar ile ilgili olarak 1975 Helsinki Deklarasyonu'nun İnsan Deneyleri Komitesi'nin etik standartlarına uyulmuştur. Çalışma Bakırköy Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır. Çalışmaya katılan hastalardan veya vasilerinden yazılı bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

1.1. Çalışmaya alınma ölçütleri:

- Şizofreni tanısı almış olmak
- En az iki haftadır haloperidol veya klozapin tedavisi altında olmak
- 18-65 yaş arasında olmak

1.2. Çalışmadan dışlanma ölçütleri:

- Bilişsel işlevselliği etkileyecek boyutta bir nörolojik veya tıbbi hastalık öyküsünün bulunması (epilepsi, bilinç

kaybının eşlik ettiği kafa travması, inme, beyin tümörü vb.)

- Mental retardasyona ilişkin tıbbi dokümanların bulunması
- Alkol veya madde kötüye kullanım/bağımlılık öyküsünün bulunması
- Eğitim süresinin 5 yıldan az olması
- Son 6 ay içinde EKT ile tedavi edilmiş olması

2. Teknik Bilgi:

Çalışmaya alınan tüm olgularda demografik değişkenler hastalar ve yakınlarıyla yapılan görüşmeler sonucunda elde edilmiştir. Tüm olgulara daha sonra bir nöropsikolojik test bataryası uygulanmıştır. Elde edilen veriler, klozapin ve haloperidol kullanmakta olan iki hasta grubunda uygun istatistik yöntemlerle karşılaştırılmıştır. Klozapin dozu ortalama 406,6 mg/g (klorpromazin eşdeğer dozu 813,3), haloperidol dozu ortalama 16,4 mg/g'dır. (klorpromazin eşdeğer dozu 821,6) Haloperidol grubunda hastalar ayrıca biperiden kullanmaktadır. Çalışma sırasında hastaların kullandıkları ilaç tipine ve dozlarına müdahale edilmemiştir.

Demografik veriler yaş, eğitim süresi, hastalık süresi, hastaneye yatış sayısı, geçmişte ve halen uygulanmakta olan tedavi tipi, halen uygulanmakta olan tedavinin süresi gibi değişkenleri içermektedir. Nöropsikolojik test bataryası geniş ölçekli bir dizi bilişsel işlevi değerlendirmek üzere tasarlanmıştır. Bu değerlendirmeler, dikkat, öğrenme ve bellek, yürütücü işlevler, lisan ve görsel-konumsal algı gibi işlevlere odaklanmıştır. Batarya bu işlevleri değerlendiren 11 testten oluşmaktadır. Bu testler daha önceki araştırmalarda yaygın biçimde kullanılmış testlerdir (19,21-28).

Değerlendirilen nöropsikolojik işlevler ve kullanılan testler aşağıda sıralanmıştır:

I. Dikkat

- Sürekli Performans Testi (SPT)** (Continuous Performance Test: CPT) (29). Çalışmamızda SPT'nin modifiye versiyonu uygulanmıştır. Buna göre: Toplam 75 harften oluşan bir dizi okunur ve deneklerden daha önce belirlenmiş hedef uyarı (A harfi) duyduklarında parmaklarını masaya tıklatarak işa-

ret etmeleri istenir. Daha sonra dizi tersten okunur ve bu kez E harfini takip eden A harfini duyduklarında işaret etmeleri istenir. Skorlar belirlenir.

2. **İşaretleme Testi** (Cancellation Test) (30, 31). Mesulam tarafından 1985'te geliştirilmiştir (30). Test görsel alanla ilgili ihmal olgusunun değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır. A4 boyutlarındaki bir kâğıdın her dört kadrana rasgele uyaranlarla karışık olarak dağıtılmış hedef uyarının (A harfi ya da ortasından bir çizgi geçen daire) denek tarafından kalemle işaretlenmesi istenir. Kâğıdın sol ve sağ yarısında doğru işaretlenmiş hedef uyarılar sayılarak skor belirlenir. Türk toplumunda geçerlik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır (28).

II. Öğrenme ve Bellek

1. **Sayı Dizisi Öğrenme Testi (SDÖT)** (Serial Digit Learning Test) (32). Testte, 1'den 9'a kadar olan sayıların karışık biçimde sıralandığı 8 ve 9 sayılık diziden oluşan iki ayrı rakam dizisi bulunmaktadır. Deneğin yaşına ve eğitim düzeyine göre bu dizilerden birisi seçilir, deneğe sırasıyla okunur ve denekten diziyi doğru sırayla hatırlayıp söylemesi istenir. Bu işlem toplam 12 kez tekrarlanır. Denek doğru diziyi iki kez ardarda hatırladığında teste son verilir. Değerlendirmede, tam öğrenmenin sağlandığı deneme sayısı ve toplam skor dikkate alınmıştır. Türk toplumunda geçerlik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır (28).
2. **Rey İşitsel Sözel Bellek Testi/ Sözel Bellek Süreçleri Testi (SBŞÇ)** (Rey Auditory Verbal Learning Test) (33). Sözel Bellek Süreçleri Testi, Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi'nden yararlanılarak geliştirilmiştir. Sözel öğrenme ve bellek işlevlerinin değerlendirilmesinde kullanılır. Testte, birbiriyle ilişkisiz biçimde sıralanmış 15 tane kelime okunur. Denekten aklında kalan kelimeleri söylemesi istenir. Bu şekilde toplam 10 deneme yapılır. Denek 15 kelimenin tümünü doğru biçimde hatırladığında teste son verilir. Test sonlandırıldıktan 40 dk. sonra denekten aklında kalan kelimeler tekrar söylemesi istenir. Değerlendirmede, anlık bellek skoru, tam öğrenme skoru (tam öğrenmenin sağlandığı deneme sayısı), toplam öğrenme skoru (her bir denemede

söylenen kelimelerin toplamı) en yüksek öğrenme skoru (deneğin hatırlayabildiği en fazla kelime sayısı) ve uzun süreli hatırlama skoru belirlenmiştir. Türkçe geçerlilik güvenilirlik çalışması Öktem tarafından yapılmıştır (34).

3. **Wechsler Bellek Skalası-Görsel Üretim Alt Testi** (Wechsler Memory Scale III Visual Reproduction Subtest) (35). Wechsler tarafından 1987'de geliştirilmiştir (35). Görsel öğrenme ve bellek işlevlerinin değerlendirilmesinde kullanılır. Testte, üzerinde farklı şekiller bulunan 4 ayrı kartın her biri, sırasıyla belli bir süre için (15 sn) deneğe gösterildikten sonra kapatılır. Denekten bir kâğıda kartta gördüğü şekli çizmesi istenir. 40 dk sonra, deneğin şekilleri tekrar çizmesi istenir. Değerlendirmede, anlık bellek skoru ve geciktirilmiş kendiliğinden hatırlama skoru belirlenmiştir.

III. Yürütücü İşlevler

1. **Kategori Akıcılık Testi** (Category Fluency Test) (36). Denekten 1 dakikalık süre içinde mümkün olduğunca fazla sayıda hayvan ismi söylemesi istenir. Daha sonra 1 dakikalık süre içinde bu kez mümkün olduğunca fazla sayıda insan ismi söylemesi istenir. Tekrarlanan isimler çıkartıldıktan sonra skor belirlenir. Son olarak yine 1 dk süre içinde sırasıyla bir hayvan sonra bir insan ismi söylemesi istenir. Skor belirlenir. Türk toplumunda standardizasyon çalışması yapılmıştır (37).
2. **Wisconsin Kart Eşleme Testi (WKET)** (Wisconsin Card Sorting Test) (38). Bu test, problem çözme, mantık yürütme, düzenleme, ardışıklaşma, soyut düşünme, cevap engelleme, tepki düzeneğini değiştirme ve dikkati sürdürme gibi işlevlerin değerlendirilmesinde kullanılan bir testtir. Testte üzerinde değişik renkte ve miktarda renkli şekillerin bulunduğu 4 anahtar kart ve bu kartlarla renk, şekil ya da miktar açısından benzerlik gösteren toplam 128 tepki kartı bulunmaktadır. 128 kart 64'erli iki deste halinde deneğe verilir, denekten kartları tek tek açarak bakması ve elindeki kartla 4 anahtar karttan birisi arasında kendince bir benzerlik ilişkisi kurarak eşleme yapması ve anahtar kartın altına yerleştirmesi istenir. Denekten kartları sırasıyla "renk, şekil ve miktar" kategorilerine göre eşleştir-

mesi beklenmektedir. Denek kartı yerleştirdikten sonra uygulayıcı ‘doğru’ ya da ‘yanlış’ diyerek uyarıda bulunur. Denek belli bir kategoriye göre bir eşleştirme stratejisini kullanmakta iken, uygulayıcı 10 doğru tepki verildikten sonra uyarıda bulunmaksızın, eşleme kategorisini değiştirir. Deneğin bu noktada tepki düzeneğini kaydırması gerektiğini fark etmesi beklenir. Testin değerlendirilmesinde, doğru biçimde eşleme yapılan ‘toplam kategori’ skoru ve ‘perseveratif tepki yüzdesi’ kullanılmıştır. Türk toplumunda geçerlik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır (28).

3. **Raven Progresif Matrisler Testi (RPMT)** (Raven Progressive Matrices Test) (39). Raven Progresif Matrisleri (RPM), kültürden bağımsız bir test oluşturmak amacıyla geliştirilmiştir. RPM, analitik irdelemeyi, problem çözmeyi, düzenli düşünme ve soyutlama ile zihinsel faaliyet hızını ölçmektedir. Testin irdeleme, düzenli ve doğru düşünme, zihinsel beceri ve faaliyet hızını; akademik başarı ya da sözel yetenekten bağımsız olarak ölçtüğü kabul edilmektedir. Dilden bağımsız olan bu testin, kültürle dengeli bir yetenek testi olduğu düşünülmektedir. Ayrıca görsel-mekânsal algılama yeteneğini ölçmek amacıyla da kullanılmaktadır. RPM, giderek karmaşılaşan ‘şekil bilmeceleri’ serilerinden oluşur ve kişiden 9 maddelik (3x3) matris şekli tamamlamak için gerekli olan maddeyi saptaması istenir. Denek, problemi oluşturan desenlerin art arda gösterdiği değişimin mantığını kavramaya çalışacak ve boş bırakılmış sonuncu desenin yerine aşağıda verilen desen seçeneklerinden hangisinin gelmesi gerektiğine karar verecektir. Testin ilerleyen bölümlerinde, desenlerin bir ya da birkaç özelliği art arda dizilen desenlerde sistematik olarak değişmektedir. Testin sonunda doğru cevap sayısı puanı ve tamamlama süresi belirlenmiştir. Türk toplumunda geçerlik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır (28).

4. **Stroop Renk Sözcük Enterferans Testi** (Stroop Color Word Interference Test) (40). Bu test dikkati ve zihinsel kontrolü, tepki düzeneğini kaydırma ve bozucu etkilere (enterferans) direnebilme yeteneğini değerlendirir. Stroop Testi dört beyaz karttan oluşmaktadır. Her kartın üzerinde seçkisiz olarak sıralanmış 4’er maddeden oluşan 6 satır bulun-

maktadır. Birinci kartın üzerinde beyaz zemin üzerine siyah olarak basılmış renk isimleri bulunmaktadır. İkinci kartta farklı renklerde basılmış renk isimleri bulunmaktadır. Ancak her kelimenin basımında kullanılan renk, kelimenin ifade ettiği renkten farklıdır; örneğin “kırmızı” kelimesi sarı renkte basılmıştır. Bu kart testin temel uyarıcısı ve en kritik bölümüdür. Üçüncü kartta farklı renklerde basılmış 0.4 cm çapında daireler bulunmaktadır. Dördüncü kartta ise farklı renklerde basılmış nötr kelimeler (“kadar, zayıf, ise, orta” kelimeleri) bulunmaktadır. Stroop testinde uyarıcılar ve bunlara deneğin vermesi gereken tepkiler bulunmaktadır. Stroop testinde bozucu etkinin (enterferans) ortaya çıktığı kritik bölüm, ikinci karttaki renklerin söylendiği bölümdür. Diğer bölümler okuma ve renk söylemedeki temel düzeylerin belirlendiği kontrol koşulları niteliğindedir. Test sonucunda hata sayısı puanı, düzeltme sayısı puanı ve tamamlama süresi belirlenmiştir. Türk toplumunda geçerlik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır (28).

IV. Lisan

1. **Boston İsimlendirme Testi (BİT)** (Boston Naming Test) (41). Tanıma ve isimlendirme işlevlerinin değerlendirilmesinde kullanılır. Toplam 20 nesnenin resimleri deneğe sırayla gösterilir ve bunları tanıyarak doğru biçimde isimlendirmesi istenir. Doğru isimlendirilen nesne sayısı toplam skoru verir.

V. Görsel- konumsal Algi

1. **Benton Çizgi Yönü Belirleme Testi (ÇYBT)** (Benton Judgement of Line Orientation Test) (42). Test uzamsal algı ve yönelim bozukluklarının değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Testte, bir test kitapçığının üst sayfasında farklı yön, konum ve doğrultuda bulunan 2 çizgi, alt sayfasında ise 180 derecelik yatay düzlemde 18’er derecelik eşit açı aralığında sıralanmış toplam 11 çizgi bulunmaktadır. Denekten, üst sayfadaki 2 çizginin alt sayfadaki 11 çizgiden hangi 2’siyle aynı yön, konum ve doğrultuda olduğunu saptaması istenir. Değerlendirmede, toplam doğru skoru belirlenir. Türk toplumunda geçerlik ve güvenilirlik çalışması

yapılmıştır (28).

Testler standardize değerlendirmeler konusunda eğitilmiş ve psikiyatrik hastalarla çalışma konusunda deneyimli iki çalışmacı tarafından uygulanmıştır. Nöropsikolojik değerlendirme hastaların psikiyatrik belirtilerinin kontrol altına alındığı ve bu açıdan istikrarlı oldukları bir dönemde yapılmıştır. Testler, hastaların dikkatli ve işbirliğine hazır oldukları bir zaman diliminde, genellikle öğleden önce, sakin ve yeterince aydınlık bir ortamda, yaklaşık 2.5 saat süre içinde, 2 kez ara verilmek suretiyle yüz yüze görüşme yöntemiyle uygulanmıştır. Test uygulayıcılarına sorumlu çalışmacı tarafından süpervizyon verilmiştir.

3. İstatistik:

Analizlerde SPSS istatistik yazılım paket programı 10,0 sürümü (SPSS, Inc, Chicago, IL) kullanılmıştır. 0.05 alfa düzeyi istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Demografik değişkenlerle ilgili grup farklılıkları, sürekli değişkenler için Mann-Whitney U testi, kategorik değişkenler için Ki-kare testi kullanılarak incelenmiştir. Nöropsikolojik değişkenler için grup farklılıkları Mann-Whitney U testi kullanılarak incelenmiştir. Anlamlı bulunan bilişsel işlev farklılıkları için power analizi uygulanmıştır.

BULGULAR

1. Demografik değişkenler:

Çalışmaya toplam 52 şizofrenik olgu alınmıştır. Olguların 37'si haloperidol (1. grup), 15'i klozapin (2. grup) ile tedavi edilmekte olan hastalardır. Tablo 1'de olguların demografik özellikleri verilmiştir. 1. gruptaki olguların 16'sı (%43) paranoid, 21'i (%57) paranoid olmayan tipte hastalardır. Ortalama yaşları 39,3, ortalama eğitim süreleri 10,0 yıl, ortalama tedavi süreleri 2,2 hafta, ortalama klorpromazin eşdeğer tedavi dozu 821,6 mg bulunmuştur. 2. grup için bu değerler sırasıyla 10 (%66,7) paranoid, 5 (%33,3) paranoid olmayan, yaş ortalaması 38,4, eğitim süresi 10,3 yıl, tedavi süresi 3,0 hafta, tedavi dozu 813,3 bulunmuştur. Gruplar arasında demografik veriler açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

2. Nöropsikolojik değişkenler:

Çalışmaya alınan iki grup arasında nöropsikolojik işlevler açısından yapılan karşılaştırmalar sonucunda, öğrenme ve bellek, yürütücü işlevler ve görsel-konumsal algı işlevleri açısından anlamlı farklılıklar saptanmıştır (Tablo 2). Klopapin ile tedavi edilen hasta grubunda, öğrenme ve bellek, yürütücü işlevler ve görsel konumsal algı işlevlerini değerlendiren alt testlerdeki performans, ha-

Tablo 1: Haloperidol ve klozapin tedavi gruplarında demografik bulgular

Değişken		Haloperidol grubu (n:37)		Klozapin grubu (n:15)		İstatistik Mann-Whitney U	
		ort.	min-max	ort.	min-max	p	z
Yaş (yıl)		39,37	18-65	38,40	19-67	0,79	-,263
Eğitim süresi (yıl)		10,02	5-17	10,33	5-12	0,77	-,289
Hastalık süresi (yıl)		14,55	1-42	14,26	1-35	0,94	-,072
Yatış sayısı		6,77	1-20	6,60	1-15	0,67	-,426
Son yatış süresi (hafta)		2,03	1-4	2,88	1-6	0,95	-1,671
Tedavi dozu (mg)		16,43	5-30	406,66	100-800		
Klorpromazin eşdeğer doz (mg)		821,62	250-1500	813,33	200-1600	0,81	-,237
Son tedavi süresi (hafta)2,25		1-8	3,03	1-8	0,17	-1,351	
*		sayı	%	sayı	%	p	Ki-kare
Cinsiyet	kadın	8	22	1	7	0,19	1,66
	erkek	29	78	14	93		
Tipi	paranoid	16	43	10	67	0,12	2,34
	paranoid olmayan	21	57	5	33		
Eski tedavi	tipik	30	81	12	80	0,92	0,08
	atipik	7	19	3	20		

*niceliksel olmayan değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki-kare testi kullanılmıştır.

Tablo 2: Haloperidol ve klozapin tedavi gruplarında nöropsikolojik bulgular

Değişken		Haloperidol grubu (n:37)		Klozapin grubu (n:15)		İstatistik Mann-Whitney U	
		ort.	min-max	ort.	min-max	p	z
Sürekli performans testi	düz	18,5	6-20	17,7	11-20	0,62	-,536
	ters	2,8	0-5	3,5	1-5	0,36	-,946
	toplam	21,3	7-25	20,9	14-25	0,78	-,299
İşaretleme testi	sağ	110,4	42-120	108,5	79-117	0,57	-,573
	sol	111,5	41-120	112,4	90-120	0,69	-,419
SDÖT	tam öğrenme	8,0	3-12	6,3	1-12	0,25	-1,191
	toplam puan	8,0	0-20	11,8	0-24	0,26	-1,186
SBST	anlık bellek	4,0	1-8	5,2	2-8	0,04	-2,030
	tam öğrenme	9,6	4-10	8,8	4-10	0,05	-1,931
	toplam öğrenme	84,0	28-134	98,9	72-147	0,05	-1,879
	en yüksek öğrenme	11,4	5-15	13,0	10-15	0,03	-2,091
	gecikmiş bellek	2,0	1-3	2,4	1-3	0,12	-1,542
Görsel üretim testi	anlık bellek	22,8	6-41	27,0	17-41	0,16	-1,385
	gecikmiş bellek	1,7	1-3	1,9	1-3	0,63	-,481
Kategori akıcılık testi	I	15,0	5-29	16,6	8-26	0,28	-1,079
	II	16,2	3-27	17,0	1-26	0,39	-,857
WKET	tamamlanan kategori	1,5	0-9	1,4	0-6	0,78	-,270
	perseveratif hata yüzdesi	46,4	9-74	40,0	10-73	0,35	-,931
RPMT	doğru yanıt sayısı	19,8	10-57	27,1	11-43	0,01	-2,394
	tamamlama süresi	21,0	12-56	23,6	12-43	0,92	-,109
Stroop Testi	hata sayısı	4,1	0-38	2,4	0-19	0,50	-,661
	düzeltilme sayısı	3,1	0-14	2,7	0-8	0,80	-,252
BİT	doğru yanıt sayısı	17,3	12-20	18,2	12-20	0,73	-1,481
ÇYBT	doğru yanıt sayısı	15,2	0-29	18,9	0-30	0,02	-2,185

Tablo 3: Haloperidol ve klozapin tedavi gruplarında power analizi sonuçları

Değişken		Haloperidol grubu (n:37)		Klozapin grubu (n:15)		İstatistik Power analysis
		ort.	ss	ort.	ss	
SBST	anlık bellek	4,0	1,7	5,2	1,6	%63,3
	tam öğrenme	9,6	1,2	8,8	1,9	%43,3
	toplam öğrenme	84,0	21,7	98,9	22,9	%58,2
	en yüksek öğrenme	11,4	2,6	13,0	1,7	%57,6
RPMT	doğru yanıt sayısı	19,8	8,7	27,1	10,1	%72,8
ÇYBT	doğru yanıt sayısı	15,2	6,4	18,9	7,1	%43,5

loperidol ile tedavi edilen gruba göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Klozapin grubunda, sözel bellek süreçleri testinde anlık bellek, toplam öğrenme puanı ve en yüksek öğrenme skoru daha yüksek, tam öğrenmenin sağlandığı deneme sayısı daha düşük bulunmuştur. Bu grupta ayrıca Raven progresif matrisler testi ve Benton çizgi yönü belirleme testindeki toplam doğru yanıt sayısı daha yüksek bulunmuştur. Nöropsikolojik işlevleri değerlendirilen diğer alt testlerdeki performans açısından iki grup ara-

sında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

Anlamlı farklılıklar saptanan bilişsel işlevler açısından power analizi sonuçları incelendiğinde; sözel bellek süreçleri testinde anlık bellek için %63,3, tam öğrenmenin sağlandığı deneme sayısı için %43,3, toplam öğrenme puanı için %58,2 ve en yüksek öğrenme skoru için %57,6 bulunmuştur. Raven progresif matrisler testi için bu oran %72,8, Benton çizgi yönü belirleme testi için %43,5 bulunmuştur.

TARTIŞMA

Çalışmamızın sonucunda, klopapin kullanmakta olan şizofreni hastalarında bilişsel işlev performansının haloperidol kullanmakta olan hastalara göre daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Klopapin grubunda öğrenme ve bellek (sözel bellek süreçleri testi), yürütücü işlevler (Raven progresif matris testi) ve görsel-konumsal algı (Benton çizgi yönü belirleme testi) işlevlerindeki performansın haloperidol grubuna göre belirgin biçimde daha yüksek olduğu saptanmıştır.

Çalışmamızda bilişsel işlevler açısından değerlendirilen örneklem grubu, geçmiş dönemlerinde büyük oranda tipik antipsikotiklerle tedavi edilen hastalardan oluşmaktadır. Bu hastalar arasından bir grup, değerlendirmeye alınmadan önceki 3 hafta boyunca klopapin ile tedavi edilmiş, diğer grup ise 2,5 hafta boyunca haloperidol tedavisi almıştır. Bu yönüyle çalışmamız, bir tür doğal takip çalışması olarak değerlendirilebilir. Çalışmanın sonuçları bu açıdan bakıldığında hipotezimizi desteklemektedir. Yani, geçmişte tipik antipsikotiklerle tedavi edilmiş ve halen klopapin kullanan grubun bilişsel işlevlerdeki performansı, halen haloperidol kullanan gruba göre daha yüksek bulunmuştur. Ancak bu noktada, çalışmamızın bir kısıtlılığı olduğundan da söz etmek gerekir. Klopapin kullanan grupta tedavi süresi ortalama 3 haftadır. Yani yeterince uzun süreli bir kullanım değildir. Dolayısıyla tespit edilen bilişsel işlev performansı farklılıklarının bütünüyle klopapin kullanımına bağlı olduğunu iddia etmek için yeterli bir tedavi süreci tamamlanmamıştır. Ancak yine de, sürekli tipik nöroleptiklerle tedavi edilmiş bir grup ile belli bir süre klopapin ile tedavi edilmiş bir grup arasında bilişsel işlev farklılıkları bulunması, klopapinin bilişsel işlevler üzerinde olumlu etkileri olabileceğini göstermek açısından anlamlı kabul edilmiştir.

Çalışmamızın sonuçları, literatürde incelenen çalışmaların sonuçlarıyla genel anlamda uyumlu gözükmektedir. Yirmi yedi şizofreni hastasının 6 hafta süre ile klopapin ve haloperidol tedavisi verilerek nörokognitif açıdan karşılaştırıldığı plasebo kontrollü çift kör bir çalışma sonucunda, klopapin kullanan grubun iz sürme ve sözel akıcılık testleri (yürütücü işlevler) ve sözel bellek testlerindeki performansının daha üstün olduğu gösterilmiştir(43). Klopapin ve haloperidol tedavilerinin etkilerinin birebir karşılaştırılması yönünden bizim çalışmamızın literatürdeki tek benzeri olan bu çalışmanın, sözel bellek ve yürütücü

işlevler açısından sonuçları da bizim çalışmamızla benzerlikler göstermektedir.

Bilder ve arkadaşları (21), şizofreni ya da şizoafektif bozukluğu olan 101 hastada yaptıkları 14 haftalık çift kör bir çalışmada, klopapin, olanzapin, risperidon ve haloperidol'un nörokognitif etkilerini karşılaştırmışlardır. Bu çalışmada lisan, bellek ve öğrenme (sözel öğrenme testi, görsel üretim testi vb.) dikkat, yürütücü işlevler (WKET, iz sürme testi, vb) ve motor becerilerin yanısıra global nörokognitif skor da elde edilmiştir. Sonuçta global nörokognitif skor, olanzapin ve risperidon gruplarında birbirine eşit ve haloperidol grubundan yüksek bulunmuştur. Nörokognitif işlevlerdeki düzelme oranları açısından gruplar karşılaştırıldığında; olanzapin risperidona eşit haloperidol ve klopapinden üstün, risperidon ve klopapin de haloperidolden üstün bulunmuştur. Sözel öğrenme ve bellek işlevleri açısından risperidon tedavisinin zaman içinde klopapin ve haloperidol tedavilerine göre daha belirgin düzelme sağladığı saptanmıştır. Bu çalışmanın sonuçları global kognitif performans açısından çalışmamızın bulguları ile paralellikler taşımaktadır (21).

Klopapin dışındaki atipik antipsikotik ilaçlarla geleneksel tipik antipsikotiklerin karşılaştırıldığı çalışmaların sonuçları genelde atipik ilaçların üstünlüğünü göstermektedir. Negatif semptomları ön planda olan hastalarda olanzapin ile haloperidolün karşılaştırılması sonucunda, olanzapin grubunda sözel bellek ve motor işlevsellik açısından anlamlı düzelme saptanmıştır (44). MATRICS (Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia) adı verilen bir başka çalışmanın sonucunda, geleneksel antipsikotiklerle kıyaslandığında yeni ilaçların dikkat ve yürütücü işlevler üzerinde düzeltici etkileri olduğu belirlenmiştir (45,50). İlk epizod şizofreni hastalarında risperidon ve haloperidol'un kognitif işlevler üzerindeki etkilerini araştıran bir başka çalışma sonucunda, risperidon tedavisinin haloperidole göre anlamlı ölçüde düzelme sağladığı, bu düzelmenin özellikle yürütücü işlevler ve bellek işlevlerinde belirgin olduğu saptanmıştır (46). Olanzapin ile haloperidol'un etkilerinin karşılaştırıldığı bir başka ilk epizod çalışmasında ise, her iki tedavinin de düzeltici etkileri olduğu, ancak gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmadığı belirlenmiştir (47).

Şizofreni tedavisi konusundaki pek çok yerleşik kanıyı yeniden tartışmaya açan CATIE (Clinical Antipsychotic Trials in Intervention Effectiveness) çalışması (48), ilaçların nörokognitif etkileri açısından da benzer sonuçlar ge-

tirmiştir. Olanzapin, ketiyapin, risperidon, ziprasidon ve perfenazin gruplarının nörokognitif değişkenler açısından karşılaştırıldığı 18 aylık bir izleme çalışması sonucunda, 2. ve 6. aylarda gruplar arasında farklılık olmadığı, 18. ayda ise perfenazin grubunun olanzapin ve risperidon gruplarına göre daha üstün olduğu saptanmıştır.

Atipik antipsikotik ilaçların kognitif işlevler üzerindeki etkilerini inceleyen bir metaanaliz sonucunda (49); klozapin'in dikkat ve yürütücü işlevler, risperidon'un dikkat, çalışan bellek ve yürütücü işlevler, olanzapin'in de sözel bellek ve yürütücü işlevler üzerinde düzeltici etkileri olduğu belirlenmiştir.

Çalışmamızın sonucunda, klozapin ile tedavi edilmekte olan şizofreni hastalarında öğrenme ve bellek, yürütücü işlevler ve görsel-konumsal algı işlevlerindeki performansın haloperidol grubuna göre belirgin biçimde daha yüksek olduğu saptanmıştır. Uygulanan power analizi sonucunda, tespit edilen bilişsel performans farklılıklarının, çalışmamızın hipotezini destekleyecek düzeyde güçlü olduğu kanaatine varılmıştır. Klozapin grubunda Benton Çizgi Yönü Belirleme Testi kullanılarak saptanan görsel

konumsal algı işlev farklılığı, literatürde sıklıkla yer almayan ve yeni sayılabilecek bir bulgu olarak dikkati çekmektedir.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları vardır: Çift-kör, uzun süreli bir takip çalışması yapılmamıştır. Nöropsikolojik testlerin başlangıç değerlendirmeleri yoktur. Hastalara şizofreni tanısı konması için yapılandırılmış görüşme ölçeği kullanılmamıştır. Hastaların klinik belirtilerine ilişkin bir nicel ölçüm yapılmamıştır. Bir gruptaki biperiden kullanımının bilişsel işlevler üzerindeki olası etkileri değerlendirilmemiştir. Ayrıca daha önce de söz edildiği gibi, klozapin tedavisi altında geçen süre yeterince uzun değildir. Bu kısıtlılıklar sebebiyle, çalışmamızın sonuçları genellemelere varmak için yeterli değildir.

Sözü edilen kısıtlılıklarına rağmen çalışmamız, şizofrenide atipik antipsikotik tedavisinin bilişsel işlevler üzerindeki etkilerinin, tipik antipsikotiklere göre daha olumlu olabileceğini düşündürmekte, ayrıca klozapin tedavisinin görsel-konumsal algı işlevleri üzerindeki etkilerine ilişkin yeni çalışmalar yapılmasını önerebilecek bulgular içermektedir.

Kaynaklar:

- Gold JM, Harvey PD. Cognitive deficits in schizophrenia. In Psychiatric Clinics Of North America, Powchik P, Schulz SC (editors). Philadelphia: W.B.Saunders Company, 1993: 295-312
- Strauss ME. Relations of symptoms to cognitive deficits in schizophrenia. Schizophrenia Bulletin 1993; 19:215-232
- Frith C. Neuropsychology/Cognitive psychology. Teaching and learning about schizophrenia. Module 2, WPA,1994: 19-26
- Meltzer HY, Thompson PA, Lee MA, Ranjan R. Neuropsychological deficits in schizophrenia: relation to social function and effect of antipsychotic drug treatment. Neuropsychopharmacology 1996; 14: 275-335
- Fujii DEM, Ahmed I, Jokumsen M, John M. The effects of clozapine on cognitive functioning in treatment resistant schizophrenic patients. J Neuropsychiatry Clin Neurosciences 1997; 9: 240-245
- Goldberg TE, Greenberg R, Griffin SJ, Gold JM, Kleinman JE, Pickar D, Schulz C, Weinberger DR. The effect of clozapine on cognition and psychiatric symptoms in patients with schizophrenia. Br J Psychiatry 1993;162:43-48
- Cleghorn JM, Kaplan RD, Szechtman B. Neuroleptic drug effects on cognitive function in schizophrenia. Schizophr Res 1990; 3: 211-219
- Green MF, Marshall BD, Wirshing WC. Does risperidone improve verbal working memory in treatment resistant schizophrenia. Am J Psychiatry 1997; 154: 799- 804
- Akdede BB, Alptekin K. Cognitive impairment and antipsychotic treatment in schizophrenia. Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2004; 14: 178-184
- Green MF. Medications and neurocognition. Schizophrenia from a neurocognitive perspective. Allyn and Bacon,1998:103-121
- Goldberg TE, Weinberger DR. Effect of neuroleptic medications on the cognition of patients with schizophrenia: a review of recent studies. J Clin Psychiatry 1996; 57(suppl 9): 62-65
- King DJ. The effect of neuroleptics on cognitive and psychomotor function. British J of Psychiatry 1990;157:799-811
- Borison RL. The role of cognition in the risk benefit and safety analysis of antipsychotic medication. Acta Psychiatr Scand 1996; (suppl 389): 40-43
- Lee MA, Thompson PA, Meltzer HY. Effects of clozapine on cognitive functioning in schizophrenia . J Clin Psychiatry 1994; 55(suppl 13): 82-87
- Hagger C, Buckley P, Kenny JT. Improvement in cognitive functions and psychiatric symptoms in treatment refractory schizophrenic patients receiving clozapine. Biol Psychiatry 1993; 34: 702-712
- Buchanan RW, Holstein C, Breier A. The comparative efficacy and long-term effect of clozapine treatment on neuropsychological test performance. Biol Psychiatry 1994; 34: 702-712

17. Hoff AL, Faustman WO, Wieneke M. The effects of clozapine on symptom reduction neurocognitive function and clinical management in treatment refractory state hospital schizophrenic inpatients. *Neuropsychopharmacology* 1996; 15: 361-369
18. Çıtak SŞizofrenide Antipsikotik İlaçların Bilişsel İşlevler Üzerindeki Etkileri ve Olanzapin. 3 P Dergisi 1999; 7):15-21
19. O'Leary DS, Flaum M, Kesler ML, Flashman LA, Arndt S, Andreasen NC. Cognitive correlates of negative, disorganized and psychotic symptom dimensions of schizophrenia. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2000; 12:4-15
20. İnanlı İÇ, Eren İ. The effect of olanzapine on cognitive functions of patients with schizophrenia. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 2006; 16: 213-222
21. Bilder RM, Goldman RS, Volavka J, Czobor P. Neurocognitive effects of clozapine, olanzapine, risperidone and haloperidol in patients with chronic schizophrenia or schizoaffective disorder. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 1018-1029
22. Rund BR, Melle I, Friis S, Larsen TK. Neurocognitive dysfunction in first episode psychosis: correlates with symptoms, premorbid adjustment and duration of untreated psychosis. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 466-473
23. Miler P, Ho BC, Arndt V, Andreasen NC. Predictive values of neurocognition and negative symptoms on functional outcome in schizophrenia: A longitudinal first-episode study with 7-year follow up. *Am J Psychiatry* 2005; 162: 495-507
24. Weintraub S. Neuropsychological Assessment of Mental State. In: Mesulam MM. (editor) *Principles of Behavioral and Cognitive Neurology*. New York: Oxford University Press, 2000; 121-164
25. Lezak MD. *Neuropsychological Assessment*. 3rd edition. New York: Oxford University Press, 1995
26. Sharma T, Harvey P. *Cognition in schizophrenia: Impairments, importance and treatment strategies*. New York: Oxford University Press, 2000
27. Karakaş S, Başer E. Standardization of neuropsychological tests in Turkish population according different age and educational level. *Kriz Dergisi* 1995; 3: 177-184
28. Karakaş S. BİLNOT Bataryası El Kitabı. İkinci basım. Ankara: Eryılmaz Offset Matbaacılık Gazetecilik Ltd. Şti, 2006
29. Cornblatt BA, Risch NJ, Faris G, Friedman D, Erlenmeyer-Kimling L. The Continuous Performance Test, identical pairs version (CTP-IP): New findings about sustained attention in normal families. *Psychiatry Res* 1998; 26:223-238
30. Mesulam MM. *Principles of Behavioral and Cognitive Neurology*. 2nd edition. New York: Oxford University Press, 2000
31. Lowery N, Ragland JD, Gur RC, Gur RE, Moberg PJ. Normative data for the symbol cancellation test in young healthy adults. *Appl Neuropsychol* 2004; 4:218-221
32. Benton AL, Hamsher K de S, Varney N, Spreen O. *Contributions to neuropsychological assessment: A clinical manual*. 2nd edition. New York: Oxford University Press, 1998
33. Rey A. *L' examen clinique en psychologie* Paris: Presses Universitaires de France, 1964
34. Öktem Ö. Sözel Bellek Süreçleri Testi, Bir ön çalışma. *Nöropsikoloji arşivi* 1992; 29: 196-206
35. Wechsler D. *Wechsler Memory Scale III*. San Antonio, Texas: The Psychological Corporation, 1987
36. Morris JC, Heyman A, Mohs RC, Hughes JP, Van Belle G, Fillenbaum E. The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's disease (CERAD). Part I, Clinical and neuropsychological assessment of Alzheimer's disease. *Neurology* 1989;39:1159-1165
37. Bingöl A, Eroğlu G, Haktanır I: Türk toplumunda sözel acıcılık becerisi; bir standardizasyon çalışması. 15. Ulusal Nöroloji Kongresi 1994; Adana
38. Grant DA, Berg E. The Wisconsin Card Sort Test random layout: directions for administration and scoring. Wisconsin: Wells Printing, 1980
39. Raven JC. *Guide to the Standart Progressive Matrices*. London: HK Lewis', 1960
40. Stroop JR. Studies of interference in serial verbal reactions. *J Exp Psychol* 1935; 18:643- 662
41. Kaplan E, Goodglass H, Weintraub S. *The Boston Naming Test*. Philadelphia: Lea and Febiger, 1983
42. Benton AL, Varney NR, Hamsher K de S. Visuospatial Judgement, A clinical test. *Arch Neurol* 1978; 35: 364-367
43. Potkin SG, Fleming K, Jin Y, Gulasekaram B. Clozapine enhances neurocognition and clinical symptomatology more than standart neuroleptics. *J Clin Psychopharmacol* 2001; 21: 479-483
44. Keefe RS, Bilder RM, Davis SM, Harvey PD, Palmer BW, Gold JM. CATIE Investigators; Neurocognitive Working Group. Neurocognitive effects of antipsychotic medications in patients with chronic schizophrenia in the CATIE (Clinical Antipsychotic Trials in Intervention Effectiveness) trial. *Arc Gen Psychiatry* 2007; 64: 633-647
45. Keefe RS, Seidman LJ, Christensen BK, Hamer RM, Sharma T, Sitskoorn MM. 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
46. Lindenmayer JP, Khan A, Iskander A, Abad MT, Parker B. A randomized controlled trial of olanzapine versus haloperidol in the treatment of primary negative symptoms and neurocognitive deficits in schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2007; 68: 368-379
47. Stip E. Cognition, schizophrenia and the effect of antipsychotics. *Encephale* 2006; 32:341-350
48. Meltzer HY, Mc Gurk SR. The effects of clozapine, risperidone and olanzapine on cognitive function in schizophrenia. *Schizophr Bull* 1999; 25: 233-255
49. Harvey Philip D, Rabinowitz J, Eerdeken M, Davidson M. Treatment of cognitive impairment in early psychosis: a comparison of risperidone and haloperidol in a large long term trial. *Am J Psychiatry* 2005; 162: 1888-1895
50. Green MF, Nuechterlein KH, Kern RS, Baade LE, Fenton WS, Gold JM, Kefe RS, Mesholam- Gately R, Seidman LJ, Stover E, Marder SR. Functional co-primary measures for clinical trials in schizophrenia: results from the MATRICS Psychometric and Standardization Study. *Am J Psychiatry* 2008; 165:221-228