

Atipik antipsikotik ilaçların şizofreni hastalarında kısa kognitif muayene (KKM) üzerine etkisi: Tipik antipsikotiklerle karşılaştırmalı - doğal izlem çalışması

Bülent KAYAHAN,¹ Baybars VEZNEAROĞLU,² Özgür ÖZTÜRK,¹ Mehmet Akif ERSOY¹

ÖZET

Amaç: Atipik antipsikotik ilaçların şizofrenideki bilişsel bozukluklara etkisini araştırmak ve bu etkiyi tipik antipsikotik ilaçlarla karşılaştırmak. **Yöntem:** Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Kliniği'nde ayaktan tedavi başlanan, 25 tipik antipsikotik ve 38 atipik antipsikotik kullanan toplam 63 hasta alındı. Hastalara tedavinin başlangıcında ve ikinci ayın sonunda Pozitif Belirtileri Değerlendirme Ölçeği (SAPS), Negatif Belirtileri Değerlendirme Ölçeği (SANS), Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HDRS) ve Kısa Kognitif Muayene (KKM) Ölçeği uygulandı. **Sonuç:** Yirmi dört tipik antipsikotik ve 31 atipik antipsikotik kullanan toplam 55 hasta çalışmayı tamamladı. Atipik antipsikotik ilaç kullanan hasta grubunda ikinci ayın sonunda bilişsel bozukluğun şiddetinde anlamlı düzelme saptanmıştır. Ancak tipik antipsikotik kullanan hasta grubu ile atipik antipsikotik kullanan hasta grubu arasında bilişsel bozukluğun şiddetindeki düzelme açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Tipik antipsikotik grubunda bilişsel işlevlerdeki düzelme hem negatif hem de pozitif belirtilerdeki düzelmeye anlamlı olarak ilişkili bulunurken, atipik antipsikotik grubunda ise bilişsel işlevlerdeki düzelme sadece negatif belirtilerdeki düzelmeye ilişkili bulunmuştur. **Tartışma:** Çalışmamızda atipik ve tipik antipsikotik ilaçların bilişsel işlevlerde anlamlı oranda düzelmeye neden olduğu bulunmuştur. Ancak bu konuda tüm değişkenlerin kontrol edildiği, izlem süresinin daha uzun olduğu ve hastaların randomize olarak seçildiği daha geniş örneklemli çalışmalara ihtiyaç vardır. (Anadolu Psikiyatri Dergisi 2004; 5:206-212)

Anahtar sözcükler: Bilişsel işlev bozuklukları, atipik antipsikotikler, şizofreni

The effect of atypical antipsychotics on MMSE in schizophrenic patients: a naturalistic and comparative study with typical antipsychotics

ABSTRACT

Objective: To investigate the effect of atypical antipsychotic drugs on cognitive dysfunction in schizophrenia and to compare this effect with typical antipsychotics. **Method:** Sixty-three patients from Ege University Faculty of Medicine Department of Psychiatry who was treated as outpatient were enrolled to study. Twenty-five patients were on typical antipsychotic treatment and the rest 38 patients were on atypical. We applied Scale for Assessment of Positive and Negative Symptoms (SANS and SAPS), Hamilton Depression Rating Scale (HDRS) and MMSE at the beginning of treat-

¹ Uzm.Dr., ² Doç.Dr., Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, İZMİR

Yazışma adresi: Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, 35100 Bornova/İZMİR

E-posta: bkayahan@yahoo.com

ment and at the end of second month to all patients. **Results:** Fifty-five patients of whom 24 were on typical and 31 on atypical antipsychotic treatment completed the study. The severity of cognitive dysfunction in atypical antipsychotic group significantly decreased at the end of second month. There was no significant difference between typical and atypical antipsychotic groups in decreasing the severity of cognitive dysfunction. The improvement of cognitive dysfunction in typical antipsychotic group is significantly correlated with both the improvement in negative and positive symptoms while the improvement of cognitive dysfunction in atypical antipsychotic group is only significantly correlated with the improvement in negative symptoms. **Discussion:** We found that both typical and atypical antipsychotics significantly improve cognitive functions in schizophrenia. Randomized, long term and larger sampled studies where more variables might be controlled are needed on this issue. (*Anatolian Journal of Psychiatry* 2004; 5:206-212)

Key words: Cognitive dysfunctions, atypical antipsychotics, schizophrenia

GİRİŞ

Son yirmi yılda şizofrenide nörogelişimsel ve bilişsel işlev bozuklukları daha çok dikkat çekmeye başlamıştır. Bilişsel işlevlerdeki bozukluğun, klinik ve prognoz açısından önemli olduğu görülmüştür. Şizofrenide bilişsel işlevlerin düzeyi sosyal ve mesleki yeterlilikle bağlantılıdır. Şizofrenisi olan hastalarda global işlevsellik düzeyi ve spesifik bilişsel işlevleri değerlendiren test sonuçları arasında güçlü ilişkiler olduğu bulunmuştur. Bilişsel işlevselliğin düzeyi hastanın sosyal ve mesleki işlevselliğini belirlemektedir.^{1,2}

Şizofreni hastaları değişik bilişsel bozukluklar gösterirler. Dikkat, bellek ve yönetici işlevlerdeki anormallikler yaygın bir bilişsel bozukluğun zemininde gelişmektedir. Bilişsel işlevlerdeki bozukluğun prefrontal kortekste dopamin aktivitesindeki azalmayla bağlantılı olabileceği öne sürülmektedir. Hastalık ortaya çıktıktan sonra bilişsel işlevlerde ani ve hızlı bir gerileme görülür. Ancak şizofreninin kronikleşmesiyle bilişsel işlevlerde daha ileri yıkım görülmemektedir.¹

Antipsikotik kullanmayan şizofreni hastalarıyla, tipik antipsikotik kullanan hastaların karşılaştırıldığı çalışmaların gözden geçirilmesi sonucunda, tipik antipsikotik ilaçların ne akut ne de kronik olarak tedavide kullanılmasının bilişsel işlevler üzerinde etkilerinin olmadığı sonucunu göstermiştir. Sadece çok az sayıdaki çalışmada bazı bilişsel işlev alanlarında düzelme bildirilmiştir.³⁻⁵

Atipik antipsikotiklerle tipik antipsikotiklerin karşılaştırıldığı çalışmalarda ise, atipik antipsikotiklerin şizofreni hastalarında bilişsel işlevlerde anlamlı olarak daha fazla düzelme sağladığı bulunmuştur.⁶ Atipik antipsikotiklerin bilişsel işlevlerin bir çok alanında etkili olduğunu gösteren çok sayıda çalışma vardır.⁷⁻²⁰ Şizofreninin gidiş ve

sonlanışında bilişsel işlevlerin çok önemli olduğunu bildiren verilerle beraber, atipik antipsikotik ilaçların bilişsel işlevleri güçlendirici etkileriyle, tipik antipsikotik ilaçlar karşısında klinik olarak önemli avantajları olduğu sonucuna varmak olasıdır. Şizofreninin tedavisi için geliştirilen ilaçlarda bilişsel işlevlerde düzelmenin hedef olarak belirlenmesi gerektiği ileri sürülmektedir.

Sonuç olarak şizofrenide bilişsel işlevlerde, hastaların öğrenme ve normal sosyal etkileşim için gerekli olan becerilerini bozan bir gerileme vardır. Şizofreni hastalarında bilişsel işlevlerin korunması, sosyal rehabilitasyonu sağlamak ve yaşam kalitesini en üst düzeye çıkarmak için gereklidir. Şizofreni ilk ortaya çıktığında, hastalarda bilişsel işlevlerde hızlı bir gerileme görülmektedir. Hastalığın daha sonraki yıllarında bilişsel kayıplar hemen hemen aynı kalmaktadır. Bundan dolayı ilk epizot hastalarda bilişsel işlevlerdeki gerilemeyi minimal düzeyde tutmak önemlidir.¹³

Bu çalışmada atipik antipsikotiklerin şizofrenideki bilişsel bozukluklara etkisi araştırılmıştır ve bu etki tipik antipsikotik ilaçlarla karşılaştırılmıştır.

YÖNTEM

Örneklem

Çalışma, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Kliniği'nde ayaktan izlenen hastalar ile yürütülmüştür. Çalışmaya 18-55 yaşları arasında ve DSM-IV tanı ölçütlerine (American Psychiatric Association 1994)²¹ göre şizofrenik bozukluk tanısı konan toplam 63 hasta alınmıştır. Hastaların 25'i tipik antipsikotik ilaç, 38'i atipik antipsikotik ilaç kullanmıştır. Çalışmaya katılan hastalara veya hasta yakınlarına çalışma hakkında ayrıntılı bilgi

bilgi verilerek gönüllü onayları alınmıştır. Ciddi bir fiziksel hastalığı ya da organik mental bozukluğu, alkol ve madde kullanım bozukluğu, zeka geriliği olan, atipik bir antipsikotik ile tipik bir antipsikotik ilacı birlikte kullanan ve DSM-IV gidiş sınıflamasına göre epizodik gidişli hastalarda epizot içinde olan ve sağlıklı işbirliği kurulamayan hastalar çalışmaya alınmamıştır.

Sosyodemografik veriler

Çalışmayı 20 kadın, 35 erkek hasta tamamladı. Tipik antipsikotik grubundaki hastaların 7'si kadın, 17'si erkektir. Atipik antipsikotik grubundaki

hastaların ise 13'ü kadın, 18'i erkektir. Çalışmaya alınan hastaların yaş ortalaması 30.04±9.40 yıl, hastalık başlangıç yaşı ortalaması 22.51±7.24 yıl, ortalama hastalık süresi 93.49±96.12 yıl, toplam hastaneye yatış süresi ortalaması 2.37±2.91 ay, toplam hastaneye yatış sayısı 1.98±2.47 olarak saptanmıştır. Hastaların 28'i paranoid tip, 21'i ayırmamış tip, 4'ü rezidüel tip, 2'si dezorganize tip olarak bulunmuştur. Atipik gruptaki hastaların 17'si risperidon, 8'i klozapin, 6'sı olanzapin kullanıyordu. Tipik gruptaki hastaların 10'u zukloptiksol, 5'i haloperidol, 4'ü pimozyd, 3'ü flupentiksol, 1'i flufenazin, 1'i trifluoperazin kullanıyordu.

Tablo 1. Tipik ve atipik antipsikotik gruplarının cinsiyete göre dağılımı

Grup	Atipik AP		Tipik AP		χ^2	p
	Sayı	%	Sayı	%		
Kadın	13	41.9	7	29.1	0.953	0.329
Erkek	18	58.1	17	70.9		

Tablo 2. Tipik ve atipik antipsikotik gruplarının klinik özellikleri

Özellikler	Tipik AP grubu	Atipik AP grubu	t	p
Yaş	29.96	30.10	-0.054	0.957
Hastalık başlangıç yaşı	21.25	23.48	-1.138	0.260
Hastalığın süresi/ay	110.13	80.61	1.132	0.263
Hastaneye yatış sayısı	2.13	1.87	0.376	0.709
Hastanede yatış süresi/ay	2.21	2.50	0.366	0.716

İşlem

İlaç seçimi ve uygulanması

Çalışmaya alınan hastalar daha önce ağızdan antipsikotik ilaç kullanıyorlarsa, en az bir hafta, daha önce depo etkili antipsikotik kullanıyorlarsa en az bir ay süreyle antipsikotik ilaç almamışlarsa çalışmaya alındılar.

Hastalara verilecek antipsikotik ilacın seçimi ve

ilacın hangi dozlarda kullanılacağı, kullanılacak olan ek ilaçlar serviste yatan hastalar için tedavi ekibinin ve ayaktan izlenen hastalar için tedaviyi düzenleyen hekimin kararına bırakıldı.

Atipik antipsikotik grubundan 7 hasta, tipik antipsikotik grubundan ise bir hasta ilk değerlendirilmeden sonra çalışmadan çıkarıldı. Atipik antipsikotik grubunda çalışmadan çıkarılan hastaların 5'i daha sonraki kontrollerine gelmedikleri, 2'si ise

psikotik alevlenme ortaya çıkması nedeniyle çalışmadan çıkarıldılar. Tipik antipsikotik grubunda çalışmadan çıkarılan bir hasta ise daha sonraki kontrollerine gelmediği için çalışmadan çıkarıldı. Değerlendirmeler atipik hasta grubundan 31 ve tipik antipsikotik grubundan 24 hastaya olmak üzere toplam 55 hastaya uygulandı.

Araçlar

Hastaların sosyodemografik ve klinik özellikleri hazırlanan form ile değerlendirilmiştir.

Hastalardaki bilişsel bozukluklar "Kısa Kognitif Muayene" (KKM) ile değerlendirilmiştir.²² Hastalardaki pozitif psikotik belirtiler "Pozitif Belirtileri Değerlendirme Ölçeği" (SAPS)²³ ile, negatif belirtiler "Negatif Belirtileri Değerlendirme Ölçeği" (SANS) ile değerlendirilmiştir.²⁴

Her hasta için, hasta ve en az bir hasta yakını ile görüşülerek ilaç tedavisi başlangıcında ve tedavinin ikinci ayı sonunda olmak üzere toplam iki ayrı değerlendirme yapılmıştır.

Değerlendirmeleri yapan araştırmacı, değerlendirmelerini hastaların kullandığı ilaca kör olarak yapmıştır.

İstatistiksel değerlendirme

Çalışmada elde edilen tüm verilerin istatistiksel analizinde SPSS 8.0 (Statistical Package for the Social Sciences, Nie ve ark. 1975) bilgisayar programı kullanılmıştır.

Gruplar arası sosyodemografik verilerin karşılaştırılmasında kategorik değişkenler için Ki-kare testi, sürekli değişkenler için Bağımsız Örneklemeler t testi uygulandı. Grup içi izlem karşılaştırmaları için Eşleştirilmiş Örneklemeler t testi uygulandı. Gruplar arası izlem karşılaştırmaları ise, Tekrarlı Ölçümler Varyans Analizi ile yapıldı. Gruplar arasında başlangıç değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunan durumlarda, bunun etkisini ortadan kaldırmak için anlamlı fark bulunan değer Tekrarlı Ölçümler Varyans Analizi testinde eş değişken (ko-variate) değeri olarak kullanıldı. Değişkenler arasındaki korelasyonlara ise, Pearson korelasyon analizi ile bakıldı.

BULGULAR

Tüm sosyodemografik özellikler yönünden iki hasta grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark

saptanmamıştır.

Hastalara tipik ya da atipik antipsikotik ilaç başlanırken, randomize yöntem kullanmadığımız için, her iki hasta grubu arasında tedavi başlangıcı sırasında psikopatoloji şiddeti, ilaç dozları yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark olup olmadığı araştırıldı.

Her iki grup arasında tedavi başlangıcında sadece SANS ölçeği ortalama toplam puanı yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (p=0.010). Atipik antipsikotik kullanan hasta grubunda ölçeğin ortalama puanı başlangıçta daha yüksek olarak bulunmuştur. Tedavi başlangıcında diğer tüm değerler yönünden her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Tipik antipsikotik kullanan hasta grubunda başlangıçta ortalama toplam KKM puanı 49.3 olarak bulunmuştur. İkinci ayın sonunda ise, bu değer 53.88 olarak bulunmuştur. Tipik antipsikotik kullanan hasta grubunda ikinci ayın sonunda bilişsel bozuklukların şiddetinde istatistiksel olarak anlamlı bir düzelme saptanmıştır (p=0.0001).

Atipik antipsikotik kullanan hasta grubunda başlangıçta ortalama toplam KKM puanı 50.81 olarak bulunmuştur. İkinci ayın sonunda ise, bu değer 55.68 olarak bulunmuştur. Atipik antipsikotik kullanan hasta grubunda da ikinci ayın sonunda bilişsel bozuklukların şiddetinde istatistiksel olarak anlamlı düzelme saptanmıştır (p=0.003).

İki grup arasında ikinci ayın sonunda ortalama toplam KKM (p=0.478), SAPS (p=0.691), SANS (p=0.485) puanları puanı yönünden anlamlı fark saptanmamıştır.

İki grup arasında ikinci ay sonunda yapılan değerlendirmelerde kullanılan günlük ortalama SSRI ilaç dozu yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (SSRI ilaçların ortalama antidepressan etkinlik dozları dikkate alınarak eşdeğer dozları hesaplanmıştır).²⁵ Atipik antipsikotik kullanan hasta grubunda ikinci ayın sonunda günlük ortalama SSRI ilaç dozu anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (p=0.026).

İki grup arasında ikinci ay sonunda yapılan değerlendirmede ortalama antipsikotik dozu yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (Tipik ve atipik antipsikotik ilaçların klorpromazin eşdeğer dozları karşılaştırılmıştır).²⁶ Atipik antipsikotik kullanan hasta grubunda günlük ortalama antipsikotik ilaç dozu anlamlı olarak daha yüksek

bulunmuştur ($p=0.013$).

İki grup arasında, ikinci ay sonunda yapılan değerlendirmede kullanılan ortalama antikolinerjik ilaç dozu yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p=0.004$). Tipik antipsikotik grubunda kullanılan ortalama antikolinerjik ilaç dozu

anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur.

İki grup arasında, ikinci ay sonunda yapılan değerlendirmede kullanılan günlük ortalama benzodiyazepin ilaç dozu yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (Diazepam eşdeğer dozları karşılaştırılmıştır).²⁷

Tablo 3. Tipik ve atipik antipsikotik gruplarda tedavi başlangıcındaki ve sonundaki değerlendirmeler

	Tipik antipsikotik grubu		Atipik antipsikotik grubu		t	p
	Başlangıç	2. ay sonu	Başlangıç	2. ay sonu		
SANS	33.38	25.79	50.55	29.26	0.496	0.485
SAPS	41.50	14.50	41.42	9.0	0.16	0.691
KKM	49.3	53.88	50.81	53.88	0.510	0.478
Antipsikotik dozu (mg/g)	265.41	231.04	260.25	431.40	6.667	0.013*
Antikolinerjik dozu (mg/g)	2.18	3.41	1.54	1.19	9.320	0.004*
Benzodiyazepin dozu (mg/g)	0.25	0.66	3.08	0.80	1.73	0.194
SSRI dozu (mg/d)	0.0	0.83	1.83	4.69	5.23	0.026*

Tipik antipsikotik kullanan hasta grubunda başlangıçta ve ikinci ayın sonundaki ölçümlerde bilişsel işlevlerle (KKM), pozitif psikotik belirtiler (SAPS) arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır ($p_1=0.041$, $p_2=0.022$).

Tipik antipsikotik kullanan hasta grubunda başlangıçta ve ikinci ayın sonundaki ölçümlerde bilişsel işlevlerle (KKM), negatif belirtiler (SANS) arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır ($p_1=0.020$, $p_2=0.003$).

Atipik antipsikotik kullanan hasta grubunda da başlangıçta ve ikinci ayın sonundaki tüm ölçümlerde bilişsel işlevlerle (KKM), negatif belirtiler (SANS) arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır ($p_1=0.004$, $p_2=0.011$).

TARTIŞMA

Çalışma sonucunda her iki grup arasında bilişsel işlevlerdeki düzelme yönünden anlamlı fark saptanmamıştır. Her iki grupta da iki aylık tedavi sonucunda bilişsel işlevlerde anlamlı bir düzelme görül-

müştür. Atipik antipsikotiklerin bilişsel işlevler üzerine tipik antipsikotiklere göre daha etkili olduğunu bildiren çalışmalar bulunmakla birlikte, böyle bir etki saptamayan çalışmalar da vardır.^{5,6} Atipik antipsikotiklerin bilişsel işlevleri olumlu yönde etkilediğine ilişkin daha çok sayıda çalışma varken,⁷⁻²⁰ tipik antipsikotikler için sonuçlar daha çelişkilidir.^{3,4}

Çalışmamızda tipik antipsikotik grubunda bilişsel işlevlerdeki düzelme hem negatif hem de pozitif belirtilerdeki düzelmeye anlamlı olarak ilişkili bulunurken, atipik antipsikotik grubunda ise bilişsel işlevlerdeki düzelme sadece negatif belirtilerdeki düzelmeye ilişkili bulunmuştur. Antipsikotik tedaviyle pozitif ve negatif belirtilerdeki düzelme, hastalardaki bilişsel işlevlerde de düzelme sağlamaktadır. Bu konuyla ilgili olarak literatürde çelişkili çalışmalar bulunmaktadır. Uzun süre, şizofrenide bilişsel işlevlerdeki bozukluklara varılanların, paranoid sanrılardan kaynaklanan anksiyetenin, motivasyon eksikliğinin neden olabileceği öne sürülmüştür.²⁸ Ancak birçok çalışmada antipsikotik tedaviyle psikotik belirtilerde önemli

derecede düzelme olduğu halde, çoğu bilişsel işlevdeki bozukluğun görece değişmeden kaldığı görülmüştür. Bu durum bilişsel işlevlerdeki bozuklukların psikotik belirtilere ikincil olmadığını, şizofreni psikopatolojisiyle doğrudan ilişkili olduğunu düşündürmektedir.^{2,10,11} Çalışmamızda özellikle tipik antipsikotik grubunda bilişsel bozukluğun akut alevlenme dönemindeki pozitif psikotik belirtilere ikincil dikkat bozukluğuyla bağlantılı ortaya çıktığı düşünülmüştür. Tipik antipsikotik grubunda ikinci ayın sonunda günlük ortalama antipsikotik dozunda düşme olması da, tipik antipsikotiklerin akut alevlenme dönemindeki hastalara başlandığı görüşümüzü desteklemektedir. Araştırmamızın süresinin kısa olması (8 hafta) ve bilişsel bozukluklara daha duyarlı nöropsikolojik bir test kullanılmamış olması da çalışmamızın sonuçlarını etkilemiş olabilir. Atipik antipsikotiklerin bilişsel işlevler üzerindeki olumlu etkileri daha uzun dönemde ortaya çıkıyor olabilir. Daha uzun süreli (6 ay-1 yıl arası) ve daha duyarlı nöropsikolojik testlerin kullanıldığı çalışmalarda atipik antipsikotiklerin şizofrenideki bilişsel bozuklukların değişik alanları üzerine olumlu etkisi ve tipik antipsikotiklere üstünlüğü gösterilmiştir.^{7,10,16,17,29-34}

Her iki grup arasında kullanılan ortalama toplam antikolinergik ilaç dozu (biperiden mg/g eş değer dozu) yönünden de istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. Tipik antipsikotik grubunda anlamlı olarak daha yüksek dozda antikolinergik ilaç kullanılmıştır. Antipsikotik tedaviye antikolinergik bir ilaç eklenmesi veya bir antipsikotik ilacın antiko-

linergik özellikleri anlık ve kısa süreli belleğin her ikisini de etkileyebilmektedir. Yönetici (executive) işlevler gibi bilişsel işlevler de antikolinergik yan etkiler sonucu bozulmaktadır.⁶ Çalışmamızda tipik antipsikotik kullanan hasta grubunda, anlamlı olarak daha yüksek dozda antikolinergik ilaç kullanılmış olmasına karşın, iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Ancak atipik antipsikotik grubunda ikinci ayın sonunda günlük ortalama antipsikotik dozu anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ve atipik antipsikotik ilaçların da (özellikle klozapin ve olanzapin) yüksek antikolinergik yan etkileri vardır.

Sonuç olarak, çalışmamızda atipik ve tipik antipsikotik ilaçların bilişsel işlevlerde anlamlı oranda düzelmeye neden olduğu bulunmuştur. Ancak çalışma deseninin randomize olmaması, örneklem sayısının düşük olması, tüm değişkenlerin kontrol edilmiş olması (ek tedaviler), çalışma süresinin 2 ayla sınırlandırılmış olması, daha duyarlı nöropsikolojik testlerin kullanılmamış olması ve KKM bilişsel işlevleri ölçmede kaba bir test olduğu için, öğrenme etkisinin ortadan kalkmamış olması olasılığı bu çalışmanın kısıtlılıklarıdır. Şizofreni hastalarında bilişsel işlevleri etkileyen birçok etken vardır (cinsiyet, yaş, hastalığın süresi, eşlik eden tedaviler, psikopatolojideki değişiklikler, antipsikotiklere direnç durumu) ve bu etkenlerin şizofreni hastalarında bilişsel işlevleri nasıl etkilediği tam olarak bilinmemektedir. Tüm bu konularla ilgili olarak geniş örneklemli ve daha çok değişkenin kontrol edildiği klinik çalışmalara gereksinme vardır.

KAYNAKLAR

1. Lindström LH. Long-term clinical and social outcome studies in schizophrenia in relation to the cognitive and emotional side effects of antipsychotic drugs. *Acta Psychiatr Scand* 1994; 89 (suppl 380):74-76.
2. Weinberger DR, Gallhofer B. Cognitive function in schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacology* 1997; 12 (suppl 4):S29-S36.
3. Borison RL. The role of cognition in the risk-benefit and safety analysis of antipsychotic medication. *Acta Psychiatr Scand* 1996; 94:5-11.
4. Mortimer AM. Cognitive functions in schizophrenia- Do neuroleptics make difference? *Pharmacol Biochem Behav* 1997; 56:789-795.
5. Ganguli R, Brar JS, Vemulapalli H, Jafar H, Ahuja R, Sharma S ve ark. Mini-Mental State Examination (MMSE) performance of partially remitted community-dwelling patients with schizophrenia. *Schizophr Res* 1998; 33:45-52.
6. Gallhofer B, Lis S, Meyer-Lindenberg A, Krieger S. Cognitive dysfunction in schizophrenia: a new set of tools for the assessment of cognition and drug effects. *Acta Psychiatr Scand* 1999; 99 (Suppl 395): 118-128.
7. Hagger C, Buckley P, Kenny JT, Friedman 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.
8. Goldberg TE, Torrey EF, Gold JM, Ragland JD, Bigelow LB, Weinberger DR. The effect of clozapine on cognition and psychiatric symptoms in patients with schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1993; 162:43-48.

9. Buchanan RW, Holstein C, Breier A. The comparative efficacy and long-term effect of clozapine treatment on neuropsychological test performance. *Biological Psychiatry* 1994; 36:717-725.
10. Stip E, Lussier I. The effect of risperidone on cognition in patients with schizophrenia. *Canadian Journal Psychiatry* 1996; 41(Suppl 2):35-40.
11. Rossi A, Mancini F, Stratta P, Mattei P, Gismondi R, Pozzi F ve ark. Risperidone, negative symptoms, and cognitive deficit in schizophrenia: An open study. *Acta Psychiatr Scand* 1997; 95:40-43.
12. Lee MA, Jayathilake K, Meltzer HY. A comparison of the effect of clozapine with typical neuroleptics on cognitive function on neuroleptic responsive schizophrenia. *Schizophrenia Research* 1999; 37:1-11.
13. Meltzer HY, Mc Gurk SR. The effects of clozapine, risperidone, and olanzapine on cognitive function in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 1999; 25:233-255.
14. Pallanti S, Quercioli L, Pazzagli A. Effects of clozapine on awareness of illness and cognition in schizophrenia. *Psychiatry Res* 1999; 86:239-245.
15. Weiser M, Shneider-Beeri M, Nakash N ve Brill N, Bawnik O, Reiss S ve ark. Improvement in cognition associated with novel antipsychotic drugs: a direct drug effect or reduction of EPS? *Schizophr Res* 2000; 46:81-89.
16. 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.
17. Barkic J, Filakovic P, Radanovic-Grguric L, Koic O, Laufer D, Pozgain I ve ark. The influence of risperidone on cognitive functions in schizophrenia. *Coll Antropol* 2003; 27 (Suppl 1):111-118.
18. Harvey PD, Siu CO, Romano S. Randomized, controlled, double-blind, multicenter comparison of the cognitive effects of ziprasidone versus olanzapine in acutely ill inpatient with schizophrenia or schizoaffective disorder. *Psychopharmacology* 2004; 172:324-332.
19. Sharma T, Hughes C, Soni W, Kumari V. Cognitive effects of olanzapine and clozapine treatment in chronic schizophrenia. *Psychopharmacology* 2003; 169:398-403.
20. Stip E, Remington GJ, Dursun SM, Reiss JP, Rotstein E, MacEwan GW ve ark. A Canadian multicenter trial assessing memory and executive functions in patients with schizophrenia spectrum disorders treated with olanzapine. *J Clin Psychopharmacol* 2003; 23:400-404.
21. American Psychiatric Association. *Diagnostic Criteria from DSM-IV*. American Psychiatric Association, Washington DC, 1994.
22. Kayatekin MS, Öztürk MD, Savaşır I. Kısa Kognitif Muayene (KKM) çizelgesinin güvenilirlik ve geçerlilik çalışmaları. *Düşünen Adam* 1986; 1:63-66.
23. Erkoç Ş, Arkonaç O, Ataklı C, Özmen E. Pozitif Semptomları Değerlendirme Ölçeğinin güvenilirliği ve geçerliliği. *Düşünen Adam* 1991a; 4:20-24.
24. Erkoç Ş, Arkonaç O, Ataklı C, Özmen E. Negatif Semptomları Değerlendirme Ölçeğinin güvenilirliği ve geçerliliği. *Düşünen Adam* 1991b; 4:16-19.
25. Kaplan HI, Sadock BJ. *Kaplan and Sadock's synopsis of psychiatry: behavioral sciences, clinical psychiatry*. Eighth Edition. Baltimore, Williams and Wilkins, 1997a, s.1083-1092,1107.
26. Woods SW. Chlorpromazine equivalent doses for the newer atypical antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 2003; 64:663-667.
27. Kaplan HI, Sadock BJ. *Kaplan and Sadock's Synopsis of Psychiatry: Behavioral Sciences, Clinical Psychiatry*. Sekizinci baskı, Baltimore, Williams and Wilkins, 1997b, s.1996.
28. Galletly CA, Clark CR, Mc Farlane AC, Weber DL. Relationships between changes in symptom ratings, neurophysiological test performance and quality of life in schizophrenic patients treated with clozapine. *Psychiatry Res* 1997; 72:161-166.
29. Velligan DI, Prihoda TJ, Sui D, Ritch JL, Maples N, Miller AL. The effectiveness of quetiapine versus conventional antipsychotics in improving cognitive and functional outcomes in standard treatment settings. *J Clin Psychiatry* 2003; 64:524-531.
30. Good KP, Kiss I, Buiteman C, Woodley H, Rui Q, Whitehorn D ve ark. Improvement in cognitive functioning in patients with first episode psychosis during treatment with quetiapine: an interim analysis. *Br J Psychiatry Suppl*. 2002; 43:45-49.
31. Velligan DI, Newcomer J, Pultz J, Csernansky J, Hoff AL, Mahurin R ve ark. Does cognitive function improve with quetiapine in comparison to haloperidol? *Schizophr Res* 2002; 53:239-248.
32. Purdon SE, Malla A, Labelle A, Lit W. Neuropsychological change in patients with schizophrenia after treatment with quetiapine or haloperidol. *J Psychiatry Neurosci* 2001; 26:137-149.
33. Mazza M, Tozzini C, Giosue P, De Risio A, Palmucci M, Roncone R ve ark. Social cognition and atypical antipsychotic agents in the treatment of persons with schizophrenia: preliminary data from a naturalistic study. *Clin Ther* 2003; 154:79-83.
34. Chua J, Chong SA, Pang E, Ng VP, Chan YH. The effect of risperidone on cognitive functioning in a sample of Asian patients with schizophrenia in Singapore. *Singapore Med J* 2001; 42:243-246.
35. Mc Gurk SR, Lee MA, Jayathilake K, Meltzer HY. Cognitive effects of olanzapine treatment in schizophrenia. *Med Gen Med* 2004; 6:27.