

**T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**ŞİZOFRENİ HASTALARINDA ELEKTROKONVULSİYF
TEDAVİNİN BAZI DİKKAT TESTLERİ ÜZERİNE
ETKİLERİ**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Kübra ORMAN
PSİKIYATRİ ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Şükrü KARTALCI**

MALATYA-2016

**T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**ŞİZOFRENİ HASTALARINDA ELEKTROKONVULSİYF
TEDAVİNİN BAZI DİKKAT TESTLERİ ÜZERİNE
ETKİLERİ**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Kübra ORMAN
PSİKIYATRİ ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Şükrü KARTALCI**

MALATYA-2016

TEŞEKKÜR

Tezimin konusunun belirlenmesinde, yürütülmesinde, yazılmasında ve uzmanlık eğitiminin her aşamasında yardımını, bilgisini ve deneyimini esirgemeyen tez danışmanım ve değerli hocam Doç. Dr. Şükrü Kartalçı'ya; Uzmanlık eğitimim boyunca önemli katkıları bulunan, bilgi ve deneyimlerini her zaman öğrencilerine aktarma çabasında olan değerli hocalarım Prof. Dr. Süheyla Ünal'a, Prof. Dr. Rıfat Karlıdağ'a, Prof. Dr. Hatice Birgül Cumurcu'ya ve Yrd Doç. Dr. Lale Gönenir Erbay'a; Tezimin istatistiksel kısmında bana rehberlik eden değerli hocam Prof. Dr. Saim Yoloğlu'na; Tezimin yürütülmesi esnasında nöropsikolojik testleri öğrenip uygulamamda yardımını esirgemeyen psikolog İsmail Reyhani'ye ve tüm çalışma arkadaşlarıma; Hayatımın her alanında ve her zaman desteği ile yanımda olan sevgili eşime, Fedakarlığı için anneme, babama ve kardeşlerime, Enerji ve moral kaynağım, hayatımın anlamı kızıma

TEŞEKKÜR EDERİM.

Dr. Kübra ORMAN

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	v
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	vi
TABLolar DİZİNİ.....	vii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. ŞİZOFRENİ.....	3
2.1.1. Tarihçe	3
2.1.2. Epidemiyoloji	5
2.1.3. Etiyoloji	5
2.1.4. Risk Faktörleri.....	9
2.1.5. Klinik Bulgular	10
2.1.6. Tanı	12
2.1.7. Tedavi.....	15
2.1.8. Gidiş ve Sonlanım	17
2.1.9. Şizofreni ve Bilişsel İşlevler.....	18
2.2. EKT.....	20
2.2.1. Giriş.....	20
2.2.2. Tarihçe.....	21
2.2.3. Etki Mekanizması.....	21
2.2.4. Teknik ve Uygulama.....	24
2.2.5. Endikasyonlar.....	25
2.2.6. Kontrendikasyonlar.....	26
2.2.7. Yan Etkileri.....	27
3. MATERYAL VE METOT.....	30
3.1. EKT uygulaması.....	31
3.2. Nöropsikolojik Testler.....	31
3.2.1. Stroop Testi.....	31
3.2.2. Sayı Dizisi Testi.....	32
3.3. Klinik Değerlendirme Ölçekleri.....	33

3.3.1. Pozitif Semptomları Değerlendirme Ölçeği (SAPS).....	33
3.3.2. Negatif Semptomları Değerlendirme Ölçeği (SANS).....	33
3.4. İstatistiksel Yöntem.....	34
4. BULGULAR.....	35
5. TARTIŞMA.....	42
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	50
KAYNAKLAR.....	51
EKLER.....	68
EK.1.....	68
EK.2.....	69
EK.3.....	71
EK.4.....	72
EK.5.....	74

ÖZET

Şizofreni Hastalarında Elektrokonvulsif Tedavinin Bazı Dikkat Testleri Üzerine Etkileri

Amaç: Şizofreni hastalarında pozitif ve negatif belirtilerin varlığı yanı sıra bilişsel işlevlerde de bozulmalar olduğu bilinmektedir. Şizofreni, katatoni, mani, tedaviye dirençli major depresyon gibi psikiyatrik hastalıkların tedavisinde kullanılan EKT'nin etki ve yan etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Bu çalışmanın temel amacı şizofreni hastalarında bazı dikkat testleri üzerine EKT'nin etkilerini araştırmaktır.

Materyal ve Metot: Bu çalışmaya DSM 5 tanı kriterlerine göre şizofreni tanısı almış olan, 18-50 yaş arası 103 hasta (39'si ayaktan antipsikotik tedavi alan; 32'si yatırılarak EKT+antipsikotik tedavi alan; 32'si de yatırılarak yalnız antipsikotik tedavi alan) ve 42 sağlıklı gönüllü dahil edildi. Dikkat testleri olarak stroop ve sayı dizisi testleri kullanıldı. Hastalık şiddeti SANS ve SAPS ölçekleri ile değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen her 3 hasta grubunda da stroop 4 ve stroop süre farkı testlerinde anlamlı ölçüde bozulma olduğu görüldü. Hiçbir grupta sayı dizisi testlerinde anlamlı bir bozulma gözlenmedi. EKT+antipsikotik tedavi alan grupta stroop 4, stroop süre farkı, stroop spontan düzeltme testleri hem negatif semptomlar, hem de pozitif semptomlar ile ilişkili bulundu. Yalnızca antipsikotik tedavi alan grupta ise stroop spontan düzeltme puanları pozitif semptomlar ile ilişkili bulundu.

EKT alan grupta EKT sonrasında, EKT öncesi ile karşılaştırıldığında sadece stroop spontan düzeltme sayısında anlamlı derecede iyileşme olduğu belirlendi. Ancak normale göre bozulmuş olan stroop 4 ve stroop süre farkı testlerinde anlamlı bir değişim gözlenmedi. Yalnız antipsikotik tedavi alan grupta ise stroop 4, stroop süre farkı ve stroop spontan düzeltme sayısı testlerinde tedavi sonrası anlamlı derecede iyileşmeler olduğu gözlemlendi.

Sonuç: Bu çalışma ilaç tedavisine eklenen EKT'nin, hastalarda dikkat testleri üzerine olumsuz etkilerden ziyade, ilaç tedavisi kadar olmasa da olumlu etkilerinin olduğunu göstermektedir. Ancak, EKT eklenen grubun daha ağır hastalardan oluştuğu da gözönüne alınmalıdır.

Anahtar kelimeler: şizofreni, EKT, bilişsel fonksiyonlar

ABSTRACT

Effect Of Electroconvulsive Therapy In Schizophrenia Patients On Some Attention Tests

Objective: Schizophrenia patients are known to have impaired cognitive function besides positive and negative symptoms. It is not clear how effects and adverse effects of electroconvulsive therapy, which is used to treat psychiatric illnesses like schizophrenia, catatonia, mania and resistant major depressive disorder, occur. Main objective of this study is to investigate the effects of electroconvulsive therapy in some attention tests in schizophrenia patients.

Materials and Methods: A total of 103 schizophrenia patients (39 outpatients whom are treated with antipsychotics; 32 patients admitted to the hospital and took ECT+antipsychotic treatment; 32 patients admitted to the hospital but only treated with antipsychotics), diagnosed with DSM 5 and ages between 18-50 and 42 healthy volunteers are included in this study. Stroop and number sequence tests are used as attention tests. Disease severity is evaluated with SANS and SAPS scales.

Results: In all 3 groups included in this study, significant deteriorations in stroop 4 and stroop time difference tests were found. No significant deterioration were found in number sequence test in any group. In the ECT+antipsychotic treatment group; stroop 4, stroop time difference and stroop spontaneous improvement tests were related with both negative and positive symptoms. In the group that took only antipsychotic treatment, stroop spontaneous improvement scores were related with positive symptoms. In the ECT treatment group, when stroop spontaneous improvement scores before and after ECT were compared, there was a significant improvement. But in stroop 4 and stroop time difference tests, which were impaired compared to the normal, no significant changes were found. In the group that is only treated with antipsychotics; stroop 4, stroop time difference and stroop spontaneous improvement tests showed significant improvements after the therapy.

Conclusions: This study showed that when ECT was included besides drug therapy, attention tests showed improvements rather than deteriorations but this improvement was less than drug therapy alone. But it should be remembered that the group treated with ECT had more severe disease.

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

5HT	: 5-Hidroksi Triptamin/Serotonin (Reseptör Tipi; 5HT2A, 5HT3 vb.)
ANOVA	: Varyans Analizi
APA	: American Psychological Association
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
BDNF	: Beyin-Kaynaklı Nörotrofik Faktör
D	: Dopamin (Reseptör Tipi; D2, D3 vb.)
DSM	: Mental Bozuklukların Tanısal Ve Sayımsal Sınıflandırılması
EEG	: Elektroensefalografi
EKG	: Elektrokardiyografi
EKT	: Elektrokonvulsif Tedavi
EMG	: Elektromyografi
fMR	: Fonksiyonel Manyetik Rezonans
GABA	: Gama Amino Bütirik Asit
ICD	: Ruhsal ve Davranışsal Bozukluklar Sınıflandırması
LTP	: Long Term Potentiation
MR	: Manyetik Rezonans
NMDA	: N-Metil-D-Aspartat
PET	: Pozitron Emisyon Tomografi
SANS	: Negatif Semptomları Değerlendirme Ölçeği
SAPS	: Pozitif Semptomları Değerlendirme Ölçeği
SPECT	: Single Photon Emission Computerized Tomography
SPSS	: Statistical Package for the Social Sciences
ST	: Stroop Testi
TBAG	: (TÜBİTAK) Temel Bilimler Araştırma Grubu

TABLolar DİZİNİ

Tablo No	Sayfa No
Tablo 4.1. Grupların sosyodemografik özellikleri.....	36
Tablo 4.2. Gruplar arasında test sonuçlarının karşılaştırılması.....	37
Tablo 4.3. EKT+ilaç tedavisi alan şizofreni hastalarında tedavi öncesi ve sonrası testlerin karşılaştırılması.....	38
Tablo 4.4. Sadece ilaç tedavisi alan yatarak tedavi edilen hastalarda tedavi öncesi ve sonrasındaki değişim.....	39
Tablo 4.5. Yatarak tedavi gören şizofreni hastalarından EKT alan ve almayan gruplarda SANS ve SAPS ölçeklerindeki farklılıkların karşılaştırılması.....	40

1. GİRİŞ

Şizofreni kişinin içe kapanarak kendi dünyasına çekildiği, alışlagelmiş yorumlama ve algılama biçimlerine yabancılaştığı bir ruhsal bozukluktur (1). Bu hastalık, ruh sağlığı uzmanlarını son yüzyılda en fazla uğraştıran hastalık olmakla birlikte hastalığın pek çok yönü henüz net olarak açıklanamamıştır (2). Şizofreni, aynı zamanda toplumsal, ekonomik ve ruhsal yükü oldukça ağır bir hastalıktır (3). Topluma hakim olan iyileşemeyeceği düşüncesi nedeniyle şizofreni, kolayca stigmatize edilebilen ve oldukça korkulan bir rahatsızlık olagelmiştir. Tedaviye yanıt oranlarının ilk atak şizofreni hastalarında %80'lere ulaştığını gösteren yayınlar olsa dahi uzun vadede tam remisyon oranları %30 civarında gözükmektedir (2, 4, 5).

Pozitif ve negatif belirtilerin varlığı yanı sıra bilişsel işlevlerde bozulma da bu hastalarda yaygın olarak gözlenmektedir. Yapılan araştırmalar, şizofrenide, dikkat, işlev belleği (working memory), yürütücü işlevler, görsel bellek, sözel bellek, öğrenme ve işlem hızı gibi pekçok bilişsel işlevde bozulma olduğunu göstermiştir (6, 7, 8). Hastalığın tedavisinde tipik antipsikotiklerden sonra atipik antipsikotik ilaçlarda kullanıma girmiştir. Şizofreni hastalığı için standart bir tedavi planı bulunmamakla beraber yapılan çalışmalar sonunda daha eski bir tedavi yöntemi olan EKT'nin de antipsikotik ilaçlar kadar etkili bir tedavi yöntemi olduğu gösterilmiştir (9). Esas olarak dışarıdan elektriksel bir uyarı verilmesi sonucunda beyinde grand mal tipte epileptik nöbet oluşturulmasına dayanan EKT, psikiyatri tarihindeki ilk biyolojik tedavi yöntemlerindedir. Şizofreni, katatoni, mani, tedaviye dirençli major depresyon, parkinson hastalığı ve nöroleptik malign sendrom gibi pek çok psikiyatrik hastalıkta etkili olduğunu gösteren veriler bulunmaktadır (10).

EKT'nin etki ve yan etki mekanizmaları net olarak ortaya konmamıştır. EKT'ye bağılı en sık rapor edilen bilişsel yan etki amnezidir. EKT, hem retrograd hem de anterograd amneziye yol açmaktadır (11, 12).

EKT'nin otobiyografik hafıza üzerine etkilerini inceleyen bir gözden geçirme çalışmasında; EKT sonrası hafıza bozukluklarının, yapılan objektif ölçümler neticesinde en geç 6 ayda düzeldiği, ancak hastaların hafıza ile ilgili şikayetlerinin daha uzun süre devam ettiği raporlanmıştır (13).

Bu çalışmada amacımız, öncelikle İnönü Üniversitesi psikiyatri kliniğinde şizofreni tanısı ile takip edilen hastalardan, yatırılarak medikal tedavi ile beraber EKT alan hastalar ile yalnızca medikal tedavi alan hastaların dikkat işlevlerinin tedavi öncesi ve sonrasında karşılaştırılmasıdır. Böylece EKT'nin medikal tedavi karşısında dikkat üzerindeki etkisi daha iyi anlaşılabilir olacaktır.

Bununla beraber poliklinik takiplerine gelen şizofren hastaları da çalışmaya alınarak gruplar arasında hastalık şiddetiyle, dikkat arasındaki ilişkiye de bakılacaktır. Bu da şizofreni hastalığının dikkat üzerine olan etkilerinin görülmesine katkıda bulunacaktır.

Ayrıca sağlıklı kontrol grubundaki bireylerin de dikkat fonksiyonlarına bakılarak, şizofreni hastalarının dikkat fonksiyonlarıyla karşılaştırılacak, aradaki farklılık gözlenecektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Şizofreni

Şizofreni genellikle gençlik yıllarında başlayan, bireyde duygulanım, düşünme, algılama ve davranışlarda ciddi bozuklukların görüldüğü, kişinin gerçeklerden ve toplumdan uzaklaşarak bir içe-kapanım dünyasına çekilmesine neden olan, yeti kaybına yol açan, nöbetlerle seyreden ağır bir ruhsal bozukluktur.

Şizofreni hastadan hastaya değişiklikler göstermekle beraber pek çok belirtinin bir araya gelmesiyle ortaya çıkan bir sendromdur. Bu sendrom, bilim alanlarındaki hızlı ilerlemelere karşılık hala kendine özgü yaşantıları ve klinik belirtilerin gözlemlenmesi ile tanı alabilmektedir (14).

2.1.1. Tarihçe

Şizofreninin psikiyatrik bir hastalık olarak nispeten yeni kabul görmüş olmasına karşılık, milattan öncesine dayanan Hint, Çin ve Yunan kaynaklarında şizofrenik belirtiler gösteren ruhsal hastalıklar tanımlanmıştır (15).

Ortaçağda şizofreni hastalarının lanetlenmiş olduğuna inanılıyor ve hastalar ayrımcılığa tabi tutuluyordu. Aynı dönemlerde ise İslam Dünyası'nda ruh hastaları için Bağdat ve Kudüs gibi kentlerde yapılan hastanelerde bu hastaların tedavi ve bakımı sağlanmaktaydı (16).

Ergenlik döneminde başlayarak yıkımla giden bu ruhsal hastalık için ilk kez 1860 yılında Belçikalı psikiyatrist Morel, 'dementia praecox' terimini; kullanmıştır (1).

Kahlbaum 1863 yılında ‘praphrenia hebetica’ terimini, Hecker ise 1871’de ‘hebefreni’yi kullanmıştır. 1871’de Laseque kötülük görme sanrılarını (delire de persecutions), ve yine Kahlbaum 1874’te ‘katatoni’yi tanımlamıştır (1, 9, 17).

Modern anlamda hastalığın tanımını ilk yapan Kraepelin olarak kabul edilmektedir. Alman bir psikiyatrist olan Emil Kraepelin 1896’da hebefreni ve katatoniye ek olarak basit ve paranoid tipleri eklemiş ve bunların büyük olasılıkla aynı metabolik kökenli bir hastalığın farklı görünümüleri olduğunu ileri sürerek hepsini “Dementia Praecox”(erken bunama) başlığı altında birleştirmiştir (1). Bunama olmayan hasta grubunu ise ‘paranoia’ olarak adlandırmıştır. Diğer bir grup hastayı da ataklarla seyreden ve ara dönemlerde işlevselliği normal olarak gözlemlemiş ve bu grubu da ‘manik depresif psikoz’ olarak tanımlamıştır (2, 4).

Eugen Bleuler ise 1911’de yayınladığı ‘Dementia Praecox ve Şizofreniler Grubu’ isimli kitabında bu hastalığın erken yaşta başlama ve bunama ile sonlanmasının şart olmadığına dikkat çekmiştir. ‘Dementia praecox’ yerine ilk olarak ‘şizofreni’ terimini kullanmıştır. Bu terim ile hastaların zihinlerindeki ve ruhsal hayatlarındaki yarılmaya dikkat çekmiştir. Aynı zamanda çağrışımlarda bozukluk, otizm, ambivalans ve duygulanımda bozukluk olarak hastalığın dört temel belirtisini (4A) tanımlamıştır. Çağrışımlarda bozukluğun tüm hastalarda ve her zaman bulunduğunu, hastalık için patognomonik bir bulgu olduğunu belirtmiştir (1).

1930’lara geldiğinde ise, Kurt Schneider şizofreni için patognomonik olan ve günümüzde de önemli bir yer tutan ‘birinci sıra belirtileri’ tanımlamıştır. Bunlar düşünce çalınması, düşünce sokulması,düşünce yayınlanması, kendi düşüncelerinin yüksek sesle söylenmesi, kendi arasında tartışan sesler, yorum yapan sesler, beden dış güçler tarafından etkilenmesi gibi bir grup sanrı ve varsanılardan oluşmaktadır (1).

1950’li yıllarda ise Dünya Sağlık Örgütü tarafından yayınlanan ICD (ruhsal ve davranışsal bozukluklar sınıflandırması) ve APA (American Psychological Association) tarafından yayınlanan DSM (Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Sınıflandırılması) kitabında şizofreni grubu hastalıklara yer verilmiştir. Günümüzde son olarak ICD 10 ve DSM 5 sınıflandırmasında yerini almıştır.

2.1.2. Epidemiyoloji

Şizofreni her toplumda sık görülen bir bozukluktur. Gerçek sıklığı ve yaygınlığı üzerine veriler oldukça değişkendir. Şizofreni insidansı üzerine yapılmış pek çok çalışmaya göre sonuçlar %0.04 ile 0.07 arasında değişkenlik göstermektedir (2, 4).

Şizofreninin nokta yaygınlığı binde 5 civarında bulunmuş olup, yaşam boyu morbidite riski binde 7'dir (18).

ABD'de yapılan yaygın bir epidemiyolojik araştırmaya göre de şizofreni yaşam boyu yaygınlığı %0.6 ile 1.9 arasında saptanmıştır. Ortalama %1 olan yaygınlık oranı şizofreni spektrumundaki diğer hastalıklar da eklenirse %5 civarına ulaşmaktadır (2, 4).

Sistematik bir gözden geçirme çalışması, şizofreni sıklığının her iki cinsiyet arasında farklılık gösterdiğini ve erkek/kadın oranınının 1.4 olduğunu göstermiştir (19).

Şizofreni genellikle 15-49 yaş arası (kadınlarda ortalama 28-29 yaş, erkeklerde ortalama 18-19 yaş) başlamaktadır. Şizofreninin başladığı en yaygın yaş dönemi erkeklerde 15-25, kadınlarda ise 25-35 yaşlarıdır. Dolayısıyla şizofreni başlama yaşı kadınlarda erkeklerle karşılaştırıldığında yaklaşık 10 yaş daha geçtir (1, 15)

Hastalık belirtileri erkek hastaların %61.6, kadın hastaların ise %47'sinde 25 yaşından önce ortaya çıkmaktadır(20). Kadınlarda görülme sıklığı 40-45 yaşlarında menapoz döneminde ikinci bir pik yapmaktadır (21).

45 yaştan sonra başlayan şizofreni olguları 'geç başlangıçlı şizofreni'; 60 yaştan sonra başlayan olgular ise 'çok geç başlangıçlı şizofreni olarak tanımlanmaktadır (20). 18 yaşından önce başlayan şizofreni hastalığı 'erken başlangıçlı şizofreni'; 13 yaşından daha önce başlayan şizofreni hastalığı da 'çok erken başlangıçlı şizofreni' olarak adlandırılmaktadır (2, 4).

2.1.3. Etiyoloji

Şizofrenide hastalar arasında, hastalık belirtileri, hastalığın başlangıç yaşı, nöroanatomik bulgular, klinik seyir ve medikal tedavi yanıtında değişiklikler gözlenmesi, bu hastalığın daha çok bir sendrom olarak değerlendirilmesine yol açmıştır. Bu çeşitlilik nedeniyle hastalık için tek bir ortak etyolojik faktör bulunması pek mümkün değildir (15).

Şizofreni nörogelişimsel ve nörodejeneratif süreçleri bünyesinde barındıran bir sendromdur (4).

Kalıtım

Şizofrenide kalıtsal yatkınlığın önemli bir rolü olduğu gösterilmiştir. Bu durumu ispatlayan kanıtlar aile, ikiz ve evlat edinme çalışmalarından elde edilmiştir. Ailedeki şizofreni hasta sayısı ve akrabalık derecesi arttıkça hastalanma riski de artmaktadır (2).

Normal toplumda şizofreni sıklığı %1 civarında iken, yapılan aile araştırmalarına göre anne ya da babadan birinin şizofreni hastası olması durumunda risk %13 iken, anne ve babanın ikisinin birden şizofreni hastası olması durumunda ise risk %46'ya ulaşmaktadır. Çift yumurta ikizlerinde şizofreni için risk %0-28, tek yumurta ikizlerinde ise risk %41-65 olarak bildirilmiştir (15).

Yapılan evlat edinme çalışmalarında; öz anne babasında şizofreni olan, sağlıklı anne babanın yanına evlatlık verilmiş çocuklardaki şizofreni riski, öz anne babasında şizofreni olmayan sağlıklı anne babanın yanına evlatlık verilmiş çocuklardakinden daha fazla oranda bulunmuştur. Öte yandan öz anne babasında şizofreni olmayan ve evlatlık verildiği ailede şizofreni bulunan çocuklarda şizofreni riskinin artmadığı görülmüştür (23, 24, 25).

Şizofreni genetiği ile ilgili yapılan çalışmalar sonunda hastalıkla ilişkili çok sayıda gen bulunmuştur. Şizofreninin mendelyan geçiş göstermediği düşünülmektedir (22). Şizofreni gelişim risklerini değerlendirmek için yapılan genetik araştırmalar bağlantı (linkage) ve ilişkilendirme (assosiyasyon) araştırmalarıdır. Bağlantı araştırmalarında birden fazla üyesi şizofren hastası olan ailelerde hastalıkla ilişkili olabilecek genetik markerların bulunması amaçlanmaktadır. İlişkilendirme araştırmaları ise genetik marker lokusundaki bir allel sıklığının sağlam kişilerle karşılaştırılması esasına dayanır.

Şizofreni bağlantı çalışmaları ile elde edilen bağlantı bölgeleri; 1q21-22, 6p21-22, 6p22-24, 8p21-22, 10p11-15, 13q14-32, 15q13-15, 22q11-13 olarak saptanmıştır.

Bulunan aday genler ise başta NRG-1 olmak üzere; COMT, AKT1, DISC1, dysbindin, GRM3, DAOA/G72, RGS4, CHRNA7, PIP5K, PRODH2, PCM1, PPP3CC, DTNBP1 gibi genlerdir (4, 26, 27, 28).

Beyin Görüntüleme Bulguları

Şizofrenide ilk görüntüleme çalışmaları pnömoensefalografi kullanılarak yapılmıştır. Sonrasında bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans (MR) kullanımı ile devam etmiştir. Bu çalışmalar sonunda ilk ve en sık edinilen bulgu, ventriküllerde dilatasyondur. Aynı zamanda bu durum kötü prognoz ile de pozitif koreledir (1).

MR ile yapılmış çalışmalarda ek olarak beyin hacminde, frontal lob, hipokampus, amigdala, parahipokampal girus hacimlerinde azalma gösterilmiştir (1, 29).

Fonksiyonel görüntüleme teknikleri olan fMRI, SPECT ve PET ise beyindeki bölgesel kan akımı ve glikoz metabolizması hakkında bilgi vermektedir. Bu yöntemler yoluyla bulunan en yaygın bulgu ise frontal lob kan akımında azalma, yani hipofrontalitedir. Hipofrontalitenin hem yeni tanı alan hem de kronik şizofrenili hastalarda saptanmış olması bize bu hastalığın nörogelişimsel yönünü de işaret etmektedir (30).

Ölüm Sonrası Çalışmalar

Şizofreni hastalarında yapılan ölüm sonrası çalışmalarda korteks ve hipokampus alanlarında nöronlarda küçülme, dorsal talamusta nöron sayısında azalma, entorinal kortekste displazi ile hipokampusta sinaps ve dentritlerde azalma saptanmıştır. Elde edilen bir diğer önemli bulgu da bu hastalarda beyinde nörodejenerasyon sürecinin bir belirtisi olan gliozisin bulunamamış olmasıdır; bu durum ise hastalık patogenezinde nörogelişimsel süreç lehine yorumlanabilir (31).

Biyokimya Araştırmaları

Araştırılan nörotransmitterler dopamin, serotonin, glutamat, noradrenalin, GABA, P maddesi, nörotensin, asetilkolin, nikotin diğer üzerinde çalışılan nörotransmitterlerdir

Dopamin

Kendisi monoamin yapıda bir nörotransmitter olan dopamin uzun zamandır şizofreni hipotezinde rol oynamaktadır. Dopaminerjik nöroanatomi beyinde beş adet yolaktan oluşmaktadır. Bu yollar hem hastalık semptomlarını açıklamada hem de antipsikotik ilaçların etki ve yan etki mekanizmasının anlaşılmasında önemli yer tutmaktadır.

-nigrositriatal yolak; ekstrapiramidal sinir sisteminin bir devamı olarak, substantia nigradan, corpus striatumu uzanarak, motor işlevler üzerine etki eder. Dopamin azalmasında rijidite, tremor, bradikinezi gibi bulgular ortaya çıkarken, dopamin fazlalığında ise diskinezi gibi hareket bozuklukları ortaya çıkar.

-mezolimbik yolak; limbik sistemin bir parçası olarak, ventral tegmentumdan, nucleus accumbense kadar uzanır. Bu yolak; ödül, haz ve bağımlılık yapıcı maddelerin etkileriyle ilişkilidir. Aşırı aktive olması durumunda şizofrenideki pozitif belirtiler olan sanrı ve varsanılar üzerinde rol oynar.

-mezokortikal yolak; ventral tegmentumdan başlayarak prefrontal kortekse uzanır ve bu yolakta azalmış dopamin aktivitesi, şizofrenideki kognitif ve affektif belirtileri üzerinde etkilidir.

-tuberoinfundibuler yolak; hipotalamustan önhipofize uzanır ve prolaktin salınımını kontrol eder, antipsikotik ilaçlarla tedavi sonrası D2 reseptörlerin bloke olmasıyla prolaktin seviyelerinin artmasına, bunun sonucunda galaktore, amenore ve cinsel fonksiyonlarda bozulma gibi etkilerin ortaya çıkmasına aracılık eder.

-son yolak ise ventral mezensefalon, hipotalamik nukleuslar, periakvaduktal gri cevher gibi pek çok alandan başlayarak talamusa uzanır, ancak işlevi henüz net olarak bilinmemektedir (32)

Serotonin

Beyinde serotonerjik ve dopaminerjik sistemler anatomik ve fonksiyonel olarak yakın ilişki içerisindeydirler. Atipik antipsikotik ilaçların hem serotonin hem de dopamin üzerine antagonistik etkilerinin olması ve bu ilaçlarla yapılan şizofreni tedavisinin sadece D2 üzerinden etki eden tipik antipsikotik ilaçlardan üstün olması sonucunda serotonin ilgi odağı haline gelmiştir (1).

Şizofreni hastalarında prefrontal kortekste 5HT_{2A} reseptör sayısında azalma olduğu bildirilmiştir. Ayrıca globus pallidus ve putamende serotonin yoğunluğunda artma da saptanmıştır (1).

Glutamat

Mezolimik dopaminerjik yolak bir glutamat reseptörü olan NMDA tarafından tonik inhibisyon yolu ile kontrol edilmektedir. Korteks, beyinsapı gibi glutamat nöronlarının hakim olduğu bölgelerde NMDA reseptörleri az çalıştığında bu tonik inhibisyon ortadan kalkar. Bu da şizofreni pozitif belirtilerine yol açan mezolimik dopaminerjik yolakta hiperaktiviteye neden olur (32).

Bir diğer glutamat teorisine göre de korteks, beyinsapı gibi glutamat nöronlarının hakim olduğu bölgelerde NMDA reseptörleri az çalıştığında mezokortikal dopaminerjik yolaktaki tonik uyarı ortadan kalkar. Bu da şizofreni negatif belirtilerine yol açan mezokortikal yolakta hipoaktiviteye neden olur (32).

2.1.4. Risk Faktörleri

Yaş

Şizofreni hastalığı sıklıkla 45 yaştan önce ortaya çıkmakla beraber; geç başlangıçlı olanlar daha ılımlı seyir gösterir ve hastalar daha az yıkıma uğrarlar (1).

Yine yapılmış olan pek çok çalışma da ilerlemiş paternal yaş ile şizofreni bağlantısını ortaya koymuştur. Buna neden olarak da spermde mutasyon artışının yaşla arttığı gösterilmiştir (33).

Cinsiyet

Şizofreni genellikle 15-49 yaş arası (kadınlarda ortalama 28-29 yaş, erkeklerde ortalama 18-19 yaş) başlamaktadır. Şizofreni başlama yaşı kadınlarda erkeklerle karşılaştırıldığında yaklaşık 10 yaş daha geçtir (15).

Şizofreninin başladığı en yaygın yaş dönemi erkeklerde 15-25, kadınlarda ise 25-35 yaşlarıdır. Dolayısıyla şizofreni başlama yaşı kadınlarda erkeklerle karşılaştırıldığında yaklaşık 10 yaş daha geçtir (1,15).

Enfeksiyonlar

Yapılan çalışmalar sonunda, özellikle gebeliğin ikinci trimesterinde viral enfeksiyonların geçirilmesinin şizofreni riskini artırabileceği gösterilmiştir (1). Herpes Simpleks tip II için bulguların net olmamasına karşın, günümüzde; influenza, rubella, ve Toxoplasma Gondii'nin prenatal karşılaşma sonrası şizofreni riskini arttırdığı gösterilmiştir (34).

Gebelik ve doğum komplikasyonları

Şizofreni hastalarıyla yapılan araştırmalarda, bu hastaların sağlıklı bireylere göre daha sık olarak gebelik ve doğum komplikasyonu öyküsüne sahip olduğu görülmüştür (1). Bu komplikasyonlar arasında ise antepartum kanama, küçük kafa çevresi, diabetes mellitus, pre-eklampsi, düşük doğum ağırlığı, konjenital malformasyonlar, uterus atonisi, rh uyuşmazlığı, asfiksi ve acil sezaryen operasyonu bulunmaktadır (35).

Medeni durum

Şizofreni sıklığının evlilerde, bekar ve dullara oranla daha düşük olarak bildirilmiştir (1).

Sosyoekonomik düzey

Sosyoekonomik düzeyi daha düşük olan kişilerde şizofreni prevalansının daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Bu durumun iki nedeni olabileceği hipotezi öne sürülmüştür. İlki; alt sınıflardaki kişilerin gebelik ve doğum komplikasyonları,

enfeksiyonlar gibi olumsuz yaşam koşulları sonunda şizofreniye yatkın hale gelmesi, ikincisi ise; şizofreni yatkınlık genlerini taşıyan ailelerde nesiller boyunca alt sınıflara kayma eğiliminin bulunduğudır (1).

Şehir yaşamı ve göç

Son yıllarda yapılan çalışmalar şehirde doğmanın/büyümenin şizofreni için gerçek bir çevresel risk etmeni olduğunu, şehirde doğan/büyüyen kişiler için şizofreni riskinin 2 ila 4 kat arttığını göstermektedir (36, 37, 38). Hollanda ve İngiltere’de yapılmış olan araştırmalarda da şizofreni riskinin göçmenlerde 2-13 kat daha fazla olduğu gösterilmiştir (39).

Mevsim

Kış mevsiminde ve ilkbahar başlangıcında doğanlarda şizofreni riskinin daha fazla olduğu bildirilmiştir (1).

Stresli yaşam olayları

Şizofreni hastalarıyla yapılan görüşmeler sonunda bu kişilerin stresli yaşam olayları yaygınlığının daha sık olduğu gözlenmiştir (1).

Çocukluk çağı travmalarının da psikoz riskinde artma ile ilgili olduğu da ihtimal dahilindedir (40).

Esrar kullanımı

Yapılan araştırmalar şizofreni hastalarında esrar kullanım oranlarının %43-51 oranlarında olduğunu göstermiştir. Artmış esrar kullanımı şizofreni ortaya çıkma riskini artırmaktadır (33, 35).

2.1.5. Klinik Belirtiler

Şizofreni, çok çeşitli belirtiler gösteren bir hastalık olup; bu hastalık için tanı koydurucu bir klinik bulgu olmamakla beraber, şizofrenide görülen belirtiler de başka psikiyatrik ve nörolojik hastalıklarda da karşımıza çıkabilir (41).

Şizofreni hastalarının, hastalık öncesi dönemde genellikle içe kapanık, sessiz, uyumlu, yalnız, garip kişiler olduğu, şizoid veya şizotipal kişilik özellikleri gösterdiği öğrenilmiştir. Hastalığın ilk belirtileri okul performansında düşme, isteksizlik, obsesif kompulsif davranışlar olabilmekle beraber, bu süreç aylar hatta yıllar boyunca devam edebilmektedir. Bazen de bunlara başağrısı, kas ağrısı ve halsizlik gibi bedensel

yakınmalar da eşlik edebilir. Açık psikotik tabloya geçiş ise bazen tetikleyici bir etkenle, bazen de kendiliğinden olabilmektedir (1).

Şizofreni belirtileri ilk olarak Hughling Jackson tarafından ortaya atılmış olan pozitif ve negatif belirtiler olarak iki gruba ayrılabilir. Pozitif belirtiler, normalin dışına çıkan aşırılık, fazlalık olan belirtiler olup, bunlar; sanrılar, varsanılar, yapısal düşünce bozukluğudur (1, 2).

Negatif belirtiler ise normal fonksiyonların azalması ya da eksikliğiyle ortaya çıkan belirtilerdir. Bunlar ise zevk alamama, istek ve enerjide azalma, toplumdan çekilme, düşüncede fakirleşme, duygusal küntleşmedir (1, 2).

Bleuler'e göre şizofreni belirtileri:

A. Temel belirtiler

1. Duygulanımda bozulma
2. Çağrışımlarda bozulma
3. Ambivalans
4. Otizm
5. Bilinç, oryantasyon ve bellekte temel bozulma olmaması

B. İkincil belirtiler

1. Düşünce içeriğinde sanrılar, kalıplaşmış, stereotipik düşünce ve uğraşlar
2. Hallüsinasyon ve illüzyonlar
3. Devinim bozuklukları; katatoni, katalepsi, balmumu esnekliği, negativizm, mimikler, telkine yatkınlık, yineleyici-kalıplaşmış hareketler

Schneider'a göre şizofreni belirtileri:

A. Birinci sıra belirtileri

1. yorum yapar, durum bildirir şekilde işitsel varsanılar
2. kendi arasında tartışan sesler şeklinde işitsel varsanılar
3. kendi fikirlerinin söylendiğini duyma şeklinde işitsel varsanılar
4. dış güçler tarafından bedenin etkilenmesi
5. düşünce sokulma, düşünce çalınması ve düşüncenin etki altına alınması
6. düşüncelerin başkaları tarafından okunması ve yayılması
7. olağan bir algının sanrısız algılanması
8. duygu, irade ve dürtülerin dışarıdan etkilenme ve kontrol edilme duygusu

B. İkinci sıra belirtileri

- 1.hallüsinasyonlar
- 2.illüzyonlar
- 3.hezeyanlar, referans düşünceler
- 4.suisid ve homisid
- 5.ekopraksi, ekolali
- 6.negativizm
- 7.depersonalizasyon
- 8.manyerizm, stereotipi(42).

2.1.6. Tanı

Günümüzde şizofreni tanısı sıklıkla, Amerikan Psikiyatri Birliği DSM-5 tanı kriterlerine göre konmaktadır. Şizofreni DSM-5 kitapçığında ‘Şizofreni Açılımı Kapsamında ve Psikozla Giden Diğer Bozukluklar’ başlığı altında yer almaktadır.

A. Aşağıdaki belirtilerden ikisinden (ya da daha çoğundan) her biri, bir aylık (ya da başarıyla tedavi edilmişse daha kısa) bir sürenin önemli bir kesiminde bulunur. Bunlardan en az birinin (1), (2) ya da (3) olması gerekir.

1. Sanrılar
2. Varsanılar
3. Darmadağın konuşma (örn. sık sık konudan sapma gösterme ya da anlaşılmaz konuşma)
4. İleri derecede dağınık davranış ya da katatoni davranışı
5. Silik (negatif) belirtiler (duygusal katılımda azalma ya da kalkışmama).

B. Bu bozukluğun başlangıcından beri geçen zamanın önemli bir kesiminde, iş, kişilerarası ilişkiler ya da kendine bakım gibi, bir ya da birden çok ana alanda işlevsellik düzeyi, bu bozukluğun başlangıcından önce erişilen düzeyin belirgin olarak altındadır. (ya da çocukluk ya da ergenlikte başlamışsa, kişilerarası, okulda, ya da işle ilgili işlevsellik, erişilmesi beklenen düzeye erişemez).

C. Bu bozukluğun süregiden bulguları en az altı ay sürer. Bu altı aylık evre, A tanı ölçütünü karşılayan, en az bir aylık (ya da başarıyla tedavi edilmişse daha kısa süreli) belirtileri (açık evre belirtilerini) kapsamalıdır ve ön (prodromal) ve artakalan (rezidüel) belirti evrelerini kapsayabilir. Bu bozukluk; ön ya da artakalan evreleri sırasında, yalnızca silik (negatif) belirtilerle ya da bu hastalığın A tanı ölçütünde sıralanan iki ya da daha çok belirtinin eşikaltı biçimleriyle (örn. yadırganacak denli olağana aykırı inançlar, olağandışı algısal yaşantılar) kendini gösterebilir.

D. Şizoduygulanımsal (şizoaffektif) bozukluk ya da psikoz özellikleri gösteren depresyon bozukluğu ya da ikiüçlü (bipolar) bozukluk dışlanır, çünkü ya 1) açık evre belirtileriyle eşzamanlı olarak yeğın (majör) depresyon ya da mani dönemleri ortaya çıkmamıştır ya da 2) açık evre belirtilerinin olduğu sırada duygudurum dönemleri ortaya çıkmışsa bile, bunlar hastalığın açık ve artakalan dönemlerinin toplam süresinin en az bir kesiminde bulunmuştur.

E. Bu bozukluk, bir maddenin (örn. kötüye kullanılabilen bir madde, bir ilaç) ya da başka bir sağlık durumunun fizyolojiyle ilgili etkilerine bağlanamaz.

F. Otizm açılımı kapsamında bir bozukluk ya da çocuklukta başlayan bir iletişim bozukluğu öyküsü varsa, şizofreni tanısı konabilmesi için gerekli diğer belirtilerin yanı sıra belirgin sanrılar ya da varsanılar da en az bir aylık (başarıyla tedavi edilmişse daha kısa) bir süreyle varsa, ayrıca şizofreni tanısı konur.

Varsa belirtiniz:

Aşağıdaki gidiş belirleyicileri, bu bozukluk ancak bir yıl sürdükten sonra ve tanısal gidiş ölçütüyle çelişmemeleri durumunda kullanılmak üzere tasarlanmıştır:

İlk dönem, o sırada akut dönemde: Bu bozukluğun tanımlayıcı tanısal belirti ve zaman ölçütünü karşılayan ilk ortaya çıkışıdır. Akut dönem, belirti ve tanı ölçütlerinin tam olarak karşılandığı zaman dilimidir.

İlk dönem, o sırada tam olmayan bir yatışma gösteren: Tam olmayan bir yatışma, önceki dönemden sonra görülen iyileşmenin sürdürüldüğü ve bu bozukluğun tanımlayıcı tanı ölçütlerinin yalnızca bir bölümünün tam olarak karşılandığı zaman dilimidir.

İlk dönem, o sırada tam bir yatışma gösteren: Tam bir yatışma, önceki dönemden sonra, bu bozukluğa özgü hiçbir belirtinin kalmadığı zaman dilimidir.

Çoğul dönemler, o sırada akut dönemde: En az iki dönem olmasından sonra çoğul dönemlerden söz edilebilir (ilk dönemden sonra bir yatışma ve en az bir kez depresme).

Çoğul dönemler, o sırada tam olmayan bir yatışma gösteren

Çoğul dönemler, o sırada tam bir yatışma gösteren

Sürekli: Bu bozukluğun tanı koydurucu belirti ölçütlerini tam olarak karşılayan belirtiler, hastalık sürecinin büyük bir kesiminde bulunur ve bu süreçte eşikaltı evrelerinin süresi, genel hastalık sürecine göre çok kısadır.

Belirlenmemiş

Varsa belirtiniz:

Katatoni ile giden (başka bir ruhsal bozukluğa eşlik eden katatoni için tanı ölçütlerine başvurun, tanım için s.58-59)

Kodlama notu: Katatoni eştanısının varlığını belirtmek için 293.89 (F06.1) şizofreniye eşlik eden katatoni ek kodunu kullanın.

O sıradaki ağırlığını belirtiniz:

Bu bozukluğun ağırlığı, sanrılar, varsanılar, darmadağın konuşma, olağandışı psikodevinsel davranışlar ve silik (negatif) belirtileri kapsayan birincil psikoz belirtilerinin nicel değerlendirilmesi ile ölçülür. Bu belirtilerden her biri, o sıradaki ağırlığına göre (son yedi gün içinde en ağır olmak üzere), 0'dan (belirti yok), 4'e (belirti var ve ağır) dek değişen, 5 değerli bir ölçek üzerinden ölçülebilir. (DSM-5'te, Anabölüm III'te 'Değerlendirmeye Yönelik Ölçme Gereçleri' bölümünde, Psikoz Belirtisi Ağırlığının Klinisyenlerce Ölçülen Boyutları'na bakınız.)

Not: Şizofreni tanısı, ağırlık belirleyicisi kullanılmadan da konabilir (43).

Daha az sıklıkla kullanılan ICD-10 tanı kriterleri ise şunlardır:

A- Düşünce yankılanması, düşünce sokulması ya da çekilmesi ve düşünce yayımlanması

Kontrol edilme, etkilenme ya da edilgenlik sanrıları (beden hareketlerini, özel düşünceleri, eylemleri ya da duyuları etkileyen); sanrılı algılama

Hastanın davranışlarını yorumlayan ya da kendi aralarında hastayı tartışan işitme varsanıları ya da bedenin belli bölgesinden gelen varsanısal sesler.

Tümü ile olanak dışı, kültüre uygun olmayan, süreklilik gösteren başka sanrılar. Örneğin dinsel/siyasal kimliğe ya da insanüstü güç ve yeteneklere sahip olma (hava durumunu denetleme, başka dünyalardan yabancılarla iletişim kurabilme gibi)

B- Herhangi bir türden inatçı varsanılar, bu varsanılar duygulanımla uyum göstermeyen gelip geçici ya da aşırı yüklü fikirlerle birlikte olmalı; ya da haftalarca, aylarca kesintisiz olarak her gün bulunmalıdır.

Düşünce akışında kopma ve başka düşünce sokulmaları, bunun sonucu oluşan çağrışımlarda dağınıklık (enkoherans), uygunsuz konuşma ya da neolojizm.

Katatonik davranış, örneğin eksitasyon, bedeni belli bir pozisyonda tutma, balmumu esnekliği, negativizm, mutizm ve stupor.

Negatif belirtiler, örneğin belirgin apati, konuşma azlığı, duygusal tepkilerde küntleşme ya da uygunsuzluk gibi; bu belirtiler genellikle sosyal çekilme ve sosyal performansın düşmesine yol açar; bu belirtiler depresyona ya da nöroleptik tedaviye bağlı değildir.

Şizofreni tanısı koyabilmek için:

A grubu belirtilerden en az 1 tanesi açıkça; eğer belirtiler açık değilse en az 2 tanesi ya da B grubu belirtilerden en az 2 tanesi; en az 1 aydır zamanın büyük kısmında sürmelidir (44).

Alt tipler

DSM 5'e göre şizofreninin tüm alt tipleri kaldırılmış olup, ICD-10'a göre şizofreninin dokuz alt tipi yer almaktadır. Bunlar: paranoid, hebefrenik, ayrışmamış, katatonik, postşizofrenik, basit, kalıntı, başka ve belirlenmemiş şizofreni alt gruplarıdır (44).

2.1.7. Tedavi

Bu hastaların tedavisin için standart bir yöntem bulunmamaktadır. Her hasta ruhsal, biyolojik ve sosyal yönlerden değerlendirilerek, kişiye özgü tedavi planı düzenlenmelidir (1). Şizofreni hastalarında psikotik atakları kontrol etme ve yeni oluşacak atakları önlemede esas yöntem farmakoterapidir (45).

İlk olarak 1952 yılında klorpromazinin tesadüfen keşfinden sonra diğer antipsikotikler de geliştirilmeye başlanmıştır. O dönemlerde nörolojik yan etkileri nedeniyle bu ilaçlar 'nöroleptik ilaçlar' olarak adlandırılırken, seksenli yıllardan sonra bulunan yeni antipsikotiklerde nörolojik yan etkilerin çok daha az görülmesiyle bu terim yerine 'antipsikotik ilaçlar' terimi kullanılmaya başlanmıştır (1, 46).

Antipsikotik ilaçlar etki mekanizması ve yan etki profillerine göre tipik (konvansiyonel) ve atipik (yeni) antipsikotikler olmak üzere iki gruba ayrılmaktadır (47).

Tipik antipsikotikler

Tipik antipsikotiklerin en önemli farmakolojik özelliği dopamin-2 (D2) reseptör antagonizmasıdır.

Bu ilaçlardan bazıları: klorpromazin, flupentiksol, flufenazin, haloperidol, pimozid, tiyoridazin, züklopentiksol'dür.

Tipik antipsikotikler, esas olarak mezolimbik dopaminerjik yolda D2 reseptör blokajına neden olarak, bu yoldaki hiperaktiviteyi baskılar ve şizofreninin pozitif semptomları üzerinde etkili olurlar.

Mezolimbik yoldaki D2 reseptörlerin blokajı aynı zamanda, ödül haz mekanizmasında da blokaja neden olarak apati, anhedoni, amotivasyon gibi şizofreninin negatif semptomlarına benzer belirtilere yol açar, bu belirtiler 'sekonder negatif semptomlar' olarak adlandırılır (48).

Nigrostriatal dopamin yolağında D2 blokajı; bu yolak aynı zamanda ekstrapiramidal sinir sisteminin de bir parçası olması nedeniyle Parkinson hastalığına benzeyen motor yan etkiler ortaya çıkar ve bu durum 'ilaca bağlı parkinsonizm' (ekstrapiramidal semptomlar, EPS) olarak tanımlanır. Eğer bu yolaktaki D2 reseptör blokajı kronik olarak devam ettirilirse, bu reseptörlerde aşırı duyarlılık gelişir ve hiperkinetik bir hareket bozukluğu olan 'tardif diskinezi' oluşabilir.

Tipik antipsikotiklerin bloke ettiği bir diğer dopaminerjik yolak da tuberoinfundibuler yolaktır. Bu durum galaktore, amenore, hatta bazen infertiliteye de neden olabilen 'hiperprolaktinemi' tablosuna yol açabilir.

Tipik antipsikotik ilaçlar, dopamin 2 reseptör blokajına ek olarak muskarinik asetil kolin reseptörlerini de bloke ederek uyuşukluk, bulanık görme, ağız kuruluğu, konstipasyon gibi yan etkilere neden olabilmektedirler (48).

Atipik antipsikotikler

Atipik antipsikotik ilaçlar, tipik antipsikotik ilaçlardan klinik olarak; daha az ekstrapiramidal sistem yan etkileri ve tardif diskinezi yapması ve negatif semptomlar üzerine daha etkili olması ile ayrılabilir. Atipik antipsikotiklerin şizofreni tedavisinde kullanımıyla beraber hastalık belirtilerinin şiddetiyle beraber, ilaç yan etkileri de azalmıştır (49). Ayrıca atipik antipsikotikler, D2 reseptörlerine tipik antipsikotikler

kadar sıkı bağlanmadığından, reseptörlerden daha çabuk ayrılmaktadır. Bu da yan etki profillerinin daha ılımlı olmasına yardımcı olan bir faktördür.

Atipik antipsikotiklerden bazıları: risperidon, klozapin, olanzapin, paliperidon, aripiprazol, ketiyapin, ziprasidon, sertindol, amisülpirid gibi ilaçlardır.

Atipik antipsikotikler D2 antagonizması ile beraber serotonin-2A antagonizmasına da yol açmaktadır. Postsinaptik serotonin-2A reseptörleri uyarıldığında dopaminerjik nöronları inhibe ederek dopamin salınımını da azaltır. Dolayısıyla atipik antipsikotiklerin 5-HT2A antagonizması, dopamin salınımını uyararak, tipik antipsikotiklerden ayırımını sağlayan daha az EPS ve negatif semptomlar üzerine daha iyi etkili olmasını açıklar.

Bu ilaçlarla aynı zamanda 5HT2A reseptörleri de bloke edildiği için serotonin prolaktin salınımını uyaramayacağından, hiperprolaktinemi de daha az görülür.

Atipik antipsikotiklerde bulunabilen bir diğer özellik ise 5-HT1A parsiyel agonist etkisidir. 5-HT1A otoreseptörleri dopamin salınımını hızlandırır, glutamat salınımını ise azaltır. Bu parsiyel agonist etki; prefrontal kortekste glutamat salınımını azaltarak, pozitif semptomlarda gerilemeye; dopamin salınımını artırarak, negatif semptomlarda ve bilişsel bozukluklarda düzelmeye; son olarak hipofizde ise dopamin salınımını artırarak, hiperprolaktinemi riskinde azalmaya neden olur.

Aripiprazol gibi bazı atipik antipsikotikler ise dopamin reseptörlerine parsiyel agonist olarak etki eder. Bu ilaçlar pozitif semptomlara etki ederken aynı zamanda da daha az ekstrapiramidal yan etki oluşturmaktadırlar.

Atipik antipsikotiklerin bu avantajlarının yanında, yan etkileri de bulunmaktadır. Bunlar; kilo alımı, obezite, dislipidemi, diyabet, kardiyovasküler hastalık ve erken ölüm riskinde artış olarak sıralanabilir (48).

2.1.8. Gidiş ve Sonlanım

Şizofreni genel olarak akut alevlenmeler ve kısmi remisyonlarla seyreden kronik gidişli bir hastalıktır. Her psikotik alevlenme hastada daha fazla bilişsel yıkıma neden olmaktadır. Bazen bu alevlenme dönemlerini depresif bir periyot takip edebilmektedir.

Şizofreni hastalarının ortalama %20-30'u normal hayatına devam edebilmektedir. Şizofren hastalarda ortalama yaşam süresi normal kişilere göre 10 yıl kadar azalmıştır (1, 2, 4).

İyi prognoz belirteçleri:

- Kadın cinsiyet
- Ailede şizofreni öyküsünün olmaması
- Ailede affektif hastalık olmaması
- Hastalığın geç yaşta başlaması
- Hastalık öncesi sosyal yaşamda iyi uyum
- Evli olma
- Ani ve pozitif belirtilerle başlaması
- Pozitif belirtilerin yoğun olması
- Psikotik alevlenme dönemlerinin az ve kısa olması
- Hastalığın ağır çevresel etkenler sonrasında başlaması
- Paranoid veya katatonik olması
- Kırsal kesimde yaşama
- Erken dönemde tedavi başlanması ve düzenli takip edilmesi
- Psikososyal desteğin iyi olması

Kötü prognoz belirteçleri:

- Erkek cinsiyet
- Ailede şizofreni öyküsünün olması
- Ailede affektif hastalık olması
- Aile duygudışavurumun yüksek olması
- Hastalığın erken yaşta başlaması
- Hastalık öncesi şizoid ya da şizotipal kişilik özelliklerinin olması
- Bekar olma
- Hastalığın yavaş ve sinsî ortaya çıkması
- Hastanede yatış sayısının çok ve uzun süreli olması
- Kentsel ortamda yaşama
- Ektanı olarak başka hastalıkların olması
- Psikososyal desteğin yetersiz olması

2.1.9. Şizofreni ve Bilişsel İşlevler

Frontal lob, insan beyninin en büyük lobudur ve filogenetik açıdan da en yeni bölümüdür (50). Frontal lob, kendi içinde üç bölümden meydana gelmektedir:

1. Motor korteks. Brodmann'ın 4. alanı da denir. Rolandik fissürün önünde yer alan bölümdür.

2. Premotor korteks. Brodmann'ın 6. ve 8. alanı da denir. Motor korteksin ön tarafında yer alır.

3. Prefrontal korteks. Premotor korteksin ön tarafında yer alan kısımdır (51).

Prefrontal korteksin kapladığı alan evrim süreci boyunca büyümüştür ve son olarak günümüzde beyin korteksinin %29'unu kaplamaktadır (52). Bu alan, üst düzey davranış ve yürütücü işlevlerin kontrol merkezidir. Duyu organları aracılığı ile dış çevreden, limbik sistem aracılığı ile de iç yapılardan ve subkortikal yapılardan aldığı girdileri bütünleştirerek, karar verme ve uygulanmasını sağlar, sonrasında da davranışı kontrol ederek değerlendirmede bulunur (53). Prefrontal korteks, güçlü sensorimotor, limbik ve retiküler girdiler alabilen yegane kortikal bölgedir (54).

Prefrontal korteks üç ana bölümden oluşmaktadır:

1. Dorsolateral prefrontal korteks: Kognitif ve yürütücü işlevlerle ilgilidir. Çalışma belleğinde, dikkat, organize etme, yaratıcılık, uyum, içgörü ve ahlaki yargılarda önemli rolü vardır.
2. Ventromedial prefrontal korteks: Affektif belirtilerle ilgilidir, empati kurma, dikkatin sağlanması, dürtü kontrolünü sağlamada katkıları vardır.
3. Orbitofrontal korteks: Karar verme, kognitif süreçler, sosyal davranışların düzenlenmesi ve ödül davranışında etkisi olan bölgedir (53).

Bilişsel işlevler; uyanıklık, dikkat, karmaşık dikkat, yürütücü işlevler, planlama, soyutlama, bellek, dil becerileri, aritmetik, yapılandırma, praksi, karmaşık görsel algısal işlevler, problem çözme, karar verme, duygu tanınması ve işlenmesi gibi yüksek serebral fonksiyonları kapsamaktadır. Bu fonksiyonlar beynin frontal lobu ile ilişkilidir.

Şizofreni heterojen bir hastalık olarak tarif edilse de kognitif bozuklukların hemen her hastada var olduğu yüzyılı aşkın bir süredir bilinmektedir (55). Kognitif fonksiyonlardaki bozulmaların, şizofreni hastalığında yeti kaybına ve fonksiyonel kapasitede azalmaya neden olan temel belirtilerden olduğu belirtilmektedir (56).

Pozitif ve negatif bulgular hastalık süresince dalgalı bir seyir gösterirken, kognitif bozukluklar ise hastalık başlamasından öncesinde başlayarak, hastalık süresince nispeten stabil bir seyir göstermektedir (57).

Şizofrenide bilişsel fonksiyonlarla ilgili yapılmış geniş bir meta-analiz çalışmasında, bu hastaların %61-78'inin sağlıklı kontrol grubundan daha düşük puan

aldığı gösterilmiştir (58). Yapılan çalışmalarda şizofreni hastalarının yakınlarında da kognitif fonksiyonlarda bozulmalara rastlanmıştır (59).

Şizofreni hastalarında en belirgin ölçüde bozulan bilişsel işlevler sırasıyla Wisconsin Kart Eşleme Testi ile ölçülen yürütücü işlevler, işlem belleği, sürekli performans testi ile ölçülen görsel dikkati uzun süre sürdürme ve uyanıklık, genel sözel bellek, iki taraflı motor beceri, performans IQ'su, sözel akıcılık, ve WAIS-R ile ölçülen IQ olarak belirtilmiştir (58).

Şizofreni hastalarında bilişsel işlevlerin bu denli önemli olmasının nedeni, çalışma belleği, dikkat, problem çözme ve sözel bellek gibi bilişsel işlev bozukluklarının, sosyal yaşamda bozulma, iş hayatı performansı gibi günlük yaşam aktiviteleri ile ilgili olmasıdır (60).

1493 şizofreni hastasıyla yapılan bir çalışmada, hastalarda kognitif alanlarda yaygın ve belirgin derecede bozukluklar saptanmış ve kognitif testler pozitif semptomlarla ilişkili bulunmamışken, negatif semptomlarla orta derecede ilişkili bulunmuştur (61).

Şizofreni hastalarında tipik antipsikotik ilaç kullanımıyla negatif semptomlardan çok pozitif semptomlar kontrol altına alınmaktadır. Yapılan çalışmalar sonunda bu ilaçların kognitif fonksiyon bozukluğunu düzeltmediğini ortaya koymuştur. Ancak klozapin başta olmak üzere atipik antipsikotiklerin, tipiklerle karşılaştırıldığında bilişsel işlevlerde düzelmeye yol açtığı gösterilmiştir. Bu düzelme dikkat, sözel akıcılık, öğrenme, bilgi işleme hızında daha belirgin olmuştur (62, 63).

2.2. EKT

2.2.1. Giriş

Elektrokonvulsif terapi (EKT) günümüzde hâlâ en etkili tedavi yöntemlerinden biri olarak kabul edilmektedir. Psikiyatride ilk biyolojik tedavi metotlarından biri olan EKT, beyin dokusunun elektirik akımıyla uyarılması yoluyla grand mal tipte konvülsiyonlar oluşturulması esasına dayalı olup, 1930'lu yıllardan beri etkin bir şekilde kullanılmaktadır (64, 65).

EKT'nin etki mekanizması hâlâ net olarak bilinmemekle birlikte, en az antipsikotik ilaçlar kadar etkili olduğu gösterilmiştir.

EKT hızlı etkili olması, klinik idaresinde güçlükler yaşanan ve hayatı tehdit eden hastalıkların çabuk tedavisini sağlaması, hastanede yatış süresini kısaltarak hastalıkların süregelenleşmesini önlemesi ve tedavi maliyetini azaltması gibi nedenlerle günümüzde de önemli bir sağaltım yöntemidir (66, 67).

2.2.2. Tarihçe

1934'te Macar psikiyatrist Meduna, psikiyatri hastalarında çeşitli ilaçlarla, tedavi amaçlı epilepsi nöbeti oluşturma fikrini ortaya atmış ve katatonik şizofrenisi olan bir hastaya kafur enjekte ederek nöbet indüklemeye sonucunda hastada iyileşme sağlamıştı (67). Ancak hastaların yaşadığı rahatsız edici hisler ve nöbet süresinin kontrol edilememesi gibi nedenler, nöbet indüklemek için başka arayışlara yönelmeye yol açtı. 1938'de Cerletti ve Bini ilk olarak hayvanlarda daha sonra da insanlarda elektirik akımı kullanarak konvülsiyon oluşturmaya başladılar. Bir paranoid şizofren hastada 11 seans EKT uygulamasıyla belirgin iyileşme gözlemlenildi (68, 69).

EKT, 1940 yılında Amerika'da yapılmaya başlandı ve 1941'de APA (American Psychological Association)EKT uygulamasıyla ilgili bir elkitabı yayınladı. Ancak 1950'li yıllarla birlikte antipsikotik ve antidepresan ilaçların piyasaya çıkmasıyla birlikte EKT'ye olan ilgi de büyük ölçüde azaldı (69).

1980'li yılların sonlarına doğru EKT'ye olan ilgi yeniden artmaya başladı. Günümüzde de diğer tedavilere dirençli olan ya da hızlı tedavi gerektiren çeşitli psikiyatrik hastalıklarda uygulanmasına devam edilmektedir (69, 70).

Ülkemizde ise EKT ilk olarak 1946 yılında Dr. Hüseyin Kerem Tunakan tarafından yapılmıştır (71).

2.2.3. Etki Mekanizması

EKT'nin etki mekanizması günümüzde hâlâ net olarak açıklanamamıştır (66). EKT'nin beyinde dopamin ve serotonin döngüsünü hızlandırdığı, reseptör duyarlılığını artırdığı, sirkadyen ritmi düzenlediği, sağ sol hemisferler arasındaki senkronizasyonu sağladığı, serebral kan akımını ve kan beyin bariyeri geçirgenliğini artırdığı, monoamin yollarını aktive ettiği gibi pek çok farklı görüş ileri sürülmüştür (72).

Amnezi kuramı

EKT uygulamasının başladığı ilk yıllarda psikiyatriye hakim olan Freudian görüşteki amnezi kuramına göre psikiyatrik hastalıkların bilinç dışı çatışmalardan kaynaklandığı ve EKT'nin de bu çatışmaları bilinçdışının ulaşılmaz derinliklerine iterek iyileşmeye neden olduğu düşünülüyordu (65, 73).

Antikonvülsan kuramı

EKT sürecinde nöbet eşiği yükselmektedir, bu durum nöbetlerin sonlanmasına neden olan aktif inhibitör süreçlerin etkilerinin zaman içerisinde birikmesinden kaynaklanmaktadır. Daha sonraki nöbetlerin inhibe olması ise endojen bir antikonvülsan üretimi ile açıklanmaktadır (74).

EKT'nin antikonvülsan etkilerinin nöropeptid Y ve somatostatin üzerinden gerçekleşiyor olabileceği düşünülmektedir (66).

EKT'nin antikonvülsan etkilerinde temel medyatör olarak GABA da düşünülmüştür (75). Eşel ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada azalmış olan serum GABA düzeyinde EKT sonrasında artış olduğunu göstermişlerdir (76).

Ayrıca EKT sürecinde nöbet eşiğinde yükselme olmasının iyi klinik yanıtla, nöbet eşiğinde yükselme olmamasının ise kötü klinik yanıtla ilişkili olduğu da gösterilmiştir (77).

Nöroendokrin kuram

EKT alan depresyon hastalarında yapılan tetkikler sonucunda BOS (Beyin Omurilik Sıvısı) testlerinde anormallikler saptanmış ve hastalık düzeldiğinde bu anormalliklerin de düzeldiği, hastalık tekrarlamasının ise yine bu testlerde anormalliklerde ilişkisi olduğu gösterilmiştir.

Duygu, düşünce, hafıza ve motor fonksiyonlardaki bozulmaların beyinde bazı peptid düzeylerindeki anormalliklerle ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Ancak günümüzde bu peptidler keşfedilememiş olup, var olan nöroendokrin testler sonucu edinilen dolaylı kanıtlar ise yeterli bulunmamaktadır (78).

Nörotransmitter kuramı

EKT'nin etki mekanizması ile ilgili yapılan çalışmalar sıklıkla serotonin ve noradrenalin üzerine yoğunlaşmıştır (79). EKT yapılması ile nöronlar depolarize olmakta ve bu da güçlü bir şekilde nörotransmitter salınımına yol açmaktadır (80).

Serotonin

EKT sonrası postsinaptik nöronlarda 5HT1A reseptör duyarlılığında artma gözlenirken, presinaptik nöronlarda bir değişme gözlenmemiştir (81, 82).

EKT sonrası depresyon hastalarında serotonin öncülü olan triptofanın plazma düzeylerinde artma görülmüştür (83). Ayrıca antidepresan ilaçlarla yapılan tedavinin aksine EKT tedavisinin 5-HT2 reseptörlerde downregülasyona yol açtığı da gösterilmiştir (84).

Noradrenalin

EKT uyarımı ile lokus seroleusta noradrenalin otoreseptör işlevinde azalma ve artmış noradrenalin salınımı bildirilmiştir. Noradrenalin artışının antidepresan etkinlikten sorumlu olduğu düşünülmektedir (81).

Ancak başka bir araştırmada EKT'nin dopamin, adrenalin ve noradrenalin düzeylerini değiştirmediği ortaya konmuştur (85).

Dopamin

EKT uyarımı ile substansia nigrada dopamin otoreseptör işlevinde azalma ve artmış dopamin salınımı bildirilmiştir. EKT sonrası beyin omurilik sıvısında da dopaminin metaboliti olan homovalinik asit seviyesinde artma gözlenmiştir (85).

Glutamat ve GABA

Depresyondaki hastalarda serum ve beyin omurilik sıvısında GABA seviyelerinde düşme gösterilmiştir. Eşel ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada düşük olan serum GABA seviyelerinde EKT sonrasında bir artma olduğunu bildirmişlerdir (76).

Nöroplastisite Kuramı

Tekrar eden EKT uygulamaları ile artış gösteren nörogeneziste BDNF (brain-derived neurotrophic factor) gibi nörotrofik faktörlerin rol oynadığı gösterilmiştir (86). BDNF ve reseptörü olan Trk-B (tirozin kinaz B) büyüme faktörlerinin ekspresyonunu artırarak nörogenezisi ve sinaps sayısını arttırabileceğı bildirilmiştir (87).

Otonom Sinir Sistemi Kuramı

EKT sürecinde beyin omurilik sıvısında asetilkolin ve kolinesteraz düzeyleri artış göstermektedir (78).

EKT ile geçirilen konvülsiyon sonrasında elektroensefalografide (EEG) gözlenen yavaş dalga aktivitesi, EKT'ye bağılı inhibisyonun beyinde yayıldığını ortaya koymaktadır (88, 89). EEG'de delta aktivitesinde artma ve beyin kan akımında azalmanın da EKT'nin etkisi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (90).

2.2.4. Teknik ve Uygulama

EKT aygıtı, dış kaynaktan aldığı gücü, elektrotlar vasıtası ile hastanın kafatasına aktarır (91). Günümüzde EKT cihazları, kare akım (square wave) ve kısa vurumlu akım (ultra-brief pulse wave) tekniğiyle çalışan cihazlardır. Bu cihazlar, belirli bir elektirik yükünü sabit akım uyarımı olarak kısa kare dalgalar halinde uygulayabilmektedir (92, 93, 94).

EKT'nin major bileşeni hastada indüklenecek olan nöbettir. 1960 yılında Cronholm ve Ottosson'un yaptıkları bir çalışmada EKT'nin terapötik etkinliğinin elektriksel uyarıma değil, nöbete bağlı olduğu ortaya konmuştur (95).

EKT öncesinde ruhsal durum değerlendirmesi ve ayrıntılı bir fizik muayene yapılmalı, ayrıca hasta; nörolojik ve anesteziyolojik olarak da değerlendirilmelidir. Hasta ve hasta yakınları EKT yöntemi, etkileri ve yan etkileri açısından ayrıntılı olarak bilgilendirilmeli ve hasta ya da hastadan yasal olarak sorumlu olan kişiden 'bilgilendirilmiş onam' alınmalıdır (96).

EKT uygulaması yaklaşık olarak 10-15 dakika süren genel anestezi altında yapılmaktadır. Hasta entübe edilmedenambu yoluyla solunum desteği verilmesi yeterli olmaktadır. Kas gevşetici olarak sıklıkla süksinilkolin kullanılmaktadır. Kaslar paralizi olduğu için motor nöbet izlenemez. Dolayısıyla kasılma sonucu ortaya çıkabilecek kırık ve çıkıklar da önlenmiş olur. Motor nöbetin dışarıdan da gözlenmesi için; genellikle bir kola tansiyon aleti manşonu sarılarak, kas gevşetici enjekte edilmeden önce şişirilir ve kas gevşetici ulaşamayan bu bölgede oluşan kasılmalar izlenebilir (97, 98).

EKT, elektrotların yerleşimine göre bilateral ya da unilateral olarak uygulanabilmektedir. Bilateral uygulamada daha çok prefrontal bölgeler uyarılmakta olup, elektrotlar bifrontal ya da bitemporal yerleştirilmektedir (64). Hızlı tedavi yanıtı istenen ağır olgularda bilateral yöntem tercih edilmektedir, ancak bu yöntemde unilateral EKT'ye oranla bilişsel yan etkiler daha sık ortaya çıkmaktadır (99). Bilateral uygulamada ise elektrotların bifrontal yerleşimi, bitemporal yerleşime oranla daha az bilişsel yan etkiye yol açmaktadır (100).

Tedavisel etkinlik için, elektriksel akımın tüm beyne projekte olan bir nöbet oluşturması gerekmektedir. Nöbet süresi 15 saniyeden kısa olmamalı, EEG'de gözlenen nöbet aktivitesi ise 25 saniyeden kısa 60 saniyeden de uzun olmamalıdır (101).

Nöbet eşiği hastadan hastaya farklılık göstermektedir. Yaş, cinsiyet, kemik kalınlığı, ilaç kullanımı, elektrot yerleşimi, oksijen saturasyonu etkili olan faktörlerdendir (64, 102, 103).

EKT uygulaması ardışık günler olmamak üzere genellikle haftada 2 ya da 3 gün yapılmaktadır. Toplamda ortalama 6-12 seans uygulanmaktadır (105). Hastalığın remisyonundan sonraki 4-6 ayda nüksün önlenmesi için yapılan tedaviye idame EKT tedavisi denmekte olup; 2-4 haftada bir uygulanmaktadır (78, 104, 105).

2.2.5. Endikasyonlar

Depresyon

EKT'nin temel endikasyonlarından olup, APA tarafından özellikle şu hasta gruplarında önerilmektedir:

- intihar riskinin yüksek olduğu hızla sonuç alınması gereken hastalar
- psikotik belirtileri olan hastalar
- oral gıda ve sıvı alımının az olduğu ya da tamamen olmadığı hastalar
- ilaç tedavisine uyum sağlamayan hastalar
- ilaç tedavisine yanıt vermeyen hastalar
- daha önce EKT'ye iyi yanıt öyküsü olan hastalar
- EKT'yi tercih eden hastalar
- katatoni belirtilerinin var olduğu hastalar
- gebelik, emzirme veya çeşitli medikal riskler nedeniyle ilaç kullanılamayan veya yaşlı hastalar (106)

Mani

APA tarafından özellikle şu hasta gruplarında önerilmektedir:

- intihar riskinin yüksek olduğu hızla sonuç alınması gereken hastalar
- psikotik belirtileri olan hastalar
- oral gıda ve sıvı alımının az olduğu ya da tamamen olmadığı hastalar
- ilaç tedavisine uyum sağlamayan hastalar
- ilaç tedavisine yanıt vermeyen hastalar
- daha önce EKT'ye iyi yanıt öyküsü olan hastalar
- EKT'yi tercih eden hastalar
- katatoni belirtilerinin var olduğu hastalar

-gebelik, emzirme veya çeşitli medikal riskler nedeniyle ilaç kullanılmayan veya yaşlı hastalar

-manik deliryumu olan hastalar

-süreğen ve aşırı ajitasyonu olan hastalar (107)

Psikotik hastalıklar

APA tarafından özellikle şu hasta gruplarında önerilmektedir:

-ani ve hızlı başlamış pozitif belirtileri olan hastalar

-katatoni belirtilerinin var olduğu hastalar

-daha önce EKT'ye iyi yanıt öyküsü olan hastalar

Şizofreni ve şizoaffektif bozukluk hastalarıyla yapılan bir çalışmada plaseboyla karşılaştırıldığında EKT alan grubun anlamlı olarak daha iyi tedavi yanıtı verdiği gösterilmiştir (108). EKT özellikle ilk atak, katatonik belirtileri olan ve intihar riski yüksek olan şizofreni hastalarında etkili bir tedavi yöntemidir (109, 110). Şizofreni diğer altgruplarına göre katatonik şizofrenide EKT'ye daha iyi ve daha çabuk yanıt verildiği gösterilmiştir (111, 112).

Şizofreni hastalarında sadece antipsikotik ilaç tedavisi kullanılmasına göre, EKT ile beraber antipsikotik ilaç kombinasyonunun daha etkili bir tedavi olduğu bildirilmiştir (110).

Nöroleptik malign sendrom

Nöroleptik malign sendrom, mortalitesi yüksek olan bir tablo olduğundan hızla tedavi edilmesi gereklidir. Yapılan çalışmalarda bu hasta gruplarının EKT'ye hızlı ve etkin yanıt verdikleri gösterilmiştir (113, 114).

Parkinson hastalığı

Parkinson hastalarıyla yapılan çalışmalarda, EKT'nin hem Parkinson belirtilerine hem de psikiyatrik belirtilere iyi geldiği bildirilmiştir. Yine Parkinson hastalarında depresyonun ve antiparkinsoniyen tedavinin yol açtığı psikozun da EKT ile gerilediği gözlenmiştir (115, 116).

2.2.6. Kontrendikasyonlar

EKT'nin kesin bir kontrendikasyonu olmamakla birlikte aşağıdaki durumlarda sakıncalı olabilir. Tüm tıbbi durumlar beraber değerlendirilerek EKT'ye karar verilmelidir.

- kafa içi basınçta artmaya sebep olan durumlar
- intraserebral hemoraji için risk faktörleri
- yeni geçirilmiş miyokard enfarktüsü
- ciddi hipertansiyon (74)

2.2.7. Yan Etkiler

Ölüm

EKT uygulamalarında ölüm oranı hasta başına % 0.001 ve seans başına %0.002 olarak bildirilmiştir (74).

Kardiyovasküler yan etkiler

EKT öncesi uygulanan anestezinin etkisiyle kalp atım hızında geçici bir artış görülebilir. EKT uygulaması ise vagal stimülasyon yoluyla sinüs bradikardisine yol açabilir. Nöbetle beraber sempatik uyarımın artmasıyla taşikardi ortaya çıkar. Sempatik ve vagal etkiler sonucunda taşiaritmi, bradiaritmi, ST ve T dalgalarında değişimler meydana gelebilir (74).

Oluşmamış nöbet

Uyaran verilmesinden sonraki 40 saniye içinde nöbet oluşmamışsa elektrot bağlantıları gözden geçirilerek, önceki uyarandan %25-100 oranında artışla yeniden uyaran verilebilir. Tek seansta nöbet oluşana dek ardışık 3 ya da 4 kez uyaran verilebilir. Ayrıca varsa nöbet eşliğini yükselten ilaçlar da kesilmelidir (74).

Yetersiz nöbet

Nöbet süresinin 20 saniyeden daha kısa olması durumudur, oluşmamış nöbette uygulandığı şekilde yeniden uyaran verilebilir (74).

Uzamış nöbet

Nöbet süresinin 180 saniyeden daha uzun olması durumudur. Böyle durumlarda postiktal (nöbet sonrası) konfüzyon ve amnezi de aşırı olabilmektedir (9). Nöbeti sonlandırmak için hastaya barbiturat ya da benzodiazepin verilebilir (74).

Geç (tardif) nöbet

EKT alan hastalarda tedavi sonrası görülebilen spontan nöbetlerdir. %0.1-2 oranında görülebilmektedir (74).

İskelet-Kas sistemi yan etkileri

Günümüzde yeterli kas gevşetici verilen hastalarda kemik kırıkları artık görülmemektedir. Kullanılan süksinil kolinin istenmeyen ve yaygın bir yan etkisi de

myaljidir. Bu durum semptomatik olarak analjeziklerle tedavi edilmekte veya süksinil kolin öncesinde kürar verilerek önlenmektedir (74).

EKT ile indüklenen mani

Konvülsiyon sonrası ayılma sırasında bazı hastalarda, konfüzyon ve amnezinin eşlik etmemesiyle organik kaynaklı öforiden ayrılan manik belirtiler ortaya çıkmasıdır. Genellikle kendiliğinden, veya devam eden EKT seanslarından sonra düzelmektedir (74).

Bilişsel yan etkiler

EKT sonrası hastaların en sık yakındığı ve bilim insanlarının da üzerinde en çok durduğu bilişsel yan etki amnezidir (11, 12). Pek çok bilimsel araştırmada EKT ile başlayan ve tedavi sonrası 3 ile 6 ay içinde ortadan kalkan amneziden bahsedilmektedir (117).

EKT'ye bağlı oluşan bilişsel yan etkiler pek çok farklı değişkenden etkilenmektedir (118). Düşük IQ düzeyi, ileri yaş ve kadın cinsiyete sahip hastalarda daha fazla bilişsel yan etki ortaya çıktığı gösterilmiştir (119).

NMDA gibi eksitator aminoasitlerde fazla salınım, kolinerjik iletide azalma, LTP (long term potentiation) mekanizmasında anormallik, serebral kan basıncında artma ve lokal serebral kanlanmada azalma gibi etkenlerin EKT'nin bilişsel yan etkileriyle ilişkili olabileceği düşünülmüştür (117). Ayrıca hayvan modellerinde EKT'nin hipokampüsteki LTP mekanizmasını bozarak yeni öğrenme sürecindeki bozulmanın temelini attığı da gösterilmiştir (86).

EKT'nin öğrenme ile ilgili süreçler ve bellek fonksiyonlarını etkilediği ve sıklıkla kısa süreli anterograd ve retrograd amnezilere neden olduğu bildirilmiştir (11). Elektrotların bilateral yerleşimi, uyarımın yüksek dozda verilmesi, tedavi sıklığının fazla olması ve ileri yaşlı hastalarda bellek fonksiyonlarında bozulma daha fazla ortaya çıkmaktadır (12).

Anterograd amnezi: Öğrenmede bir bozukluk olmamasıyla beraber, yeni bilgileri hatırlamada bozulma olmasıdır. EKT sonrası 2-6 aya kadar devam edebilmektedir (74).

Retrograd amnezi:EKT öncesinde edinilen bilgileri hatırlamada bozulma olmasıdır. Genellikle EKT öncesi son birkaç haftaya yöneliktir ancak nadiren de olsa EKT'den önceki birkaç yılı kapsayabilen ve kalıcı nitelikte olabilmektedir (118).

Depresyon ve bipolar bozukluğu olan hastalarla EKT'den 1-2 hafta sonra yapılan bir araştırmada, sinüzoidal dalga formlarının dikkat ve yürütücü fonksiyonları olumsuz yönde etkilediği, ancak kısa vurumlu dalga formlarının bu fonksiyonları etkilemediği ya da olumlu yönde etkilediği gösterilmiştir (120).

Bunlarla birlikte, sayı dizisi testi gibi daha basit dikkat testleri üzerinde EKT'nin anlamlı bir etkisinin bulunmadığını gösteren yayınlar da mevcuttur (12).

Stroop, iz sürme ve sözel akıcılık testi gibi yürütücü işlevleri ölçen testlerde, performansın azaldığını bildiren çalışmalar da bulunmaktadır(119, 120, 121). Bununla birlikte yürütücü işlevlerin EKT'ye bağlı bilişsel yavaşlama ve dikkatte bozulma gibi faktörlerden etkilenmesi, EKT'nin bu alandaki etkilerini doğru olarak anlamadaki en büyük güçlüktür (12).

3. MATERYAL VE METOT

Çalışmamız Ocak 2014-Ocak 2016 tarihleri arasında İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Psikiyatri Kliniği'nde yapılmıştır. Psikiyatri polikliniği ve servisinde ayaktan veya yatarak tedavi edilen, DSM 5 tanı kriterlerine göre şizofreni tanısı almış olan, 18-50 yaş arası 103 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Kontrol grubu olarak da yaş ve cinsiyet bakımından hastalarla benzer özellikler gösteren 42 sağlıklı gönüllü alınmıştır. Çalışmaya katılan tüm hasta ve kontrol grubuna yapılacak işlemler ayrıntılı olarak anlatılmış ve aydınlatılmış onam formu alınmıştır.

Eğitim düzeyi ilkokul seviyesinin altında olanlar, bilişsel işlevleri etkileyebilecek herhangi bir medikal hastalığı olanlar, zeka geriliği olanlar, ciddi kafa travması öyküsü olanlar, alkol veya madde kötüye kullanımı/bağımlılığı öyküsü olanlar, şizofreni dışında herhangi bir eksen 1 tanısı olanlar çalışmaya alınmamıştır.

Tüm hasta ve kontrol grubuna sosyodemografik ve klinik veri toplama formu çalışmayı yapan hekim tarafından uygulanmıştır (Ek 1). Ayaktan poliklinik takibi yapılan 39 hastaya, çalışmayı yapan hekim tarafından yarı yapılandırılmış görüşme sonrasında Pozitif Semptomları Değerlendirme Ölçeği (SAPS) ve Negatif Semptomları Değerlendirme Ölçeği (SANS) ile aynı seansta Stroop ve Sayı Dizisi Testi uygulanmıştır.

Psikiyatri servisine yatırılan 64 hastaya da çalışmayı yapan hekim tarafından yarı yapılandırılmış görüşme sonrasında Pozitif Semptomları Değerlendirme Ölçeği (SAPS) ve Negatif Semptomları Değerlendirme Ölçeği (SANS) ile Stroop ve Sayı Dizisi Testi uygulanmış, taburculukları sırasında da aynı işlem tekrarlanmıştır. Yatırılarak tedavi gören hastalardan EKT uygulanan 32'sine EKT öncesinde ve son EKT seansından 1

gün sonra iki kez yukarıda bahsedilen ölçekler ve nöropsikolojik testler uygulandı. EKT uygulanmadan yalnız antipsikotik tedavi alan hasta grubuna da tedavi bitiminde aynı ölçekler ve nöropsikolojik testler uygulandı.

3.1. EKT uygulaması

Servise yatırılan hastalardan 32'sine, ardışık günlerde olmamak üzere haftada 3 gün genel anestezi altında 8-10 seans EKT yapıldı. Şizofren hastaların mevcut farmakolojik tedavisine eklenerek uygulandı. Hastalara EKT öncesinde intravenöz yoldan 0.5 mg atropin sülfat, 0.5 mg/kg süksinilkolin ve 1.0 mg/kg propofol verildi. Seanslar bir gecelik açlığı izleyen sabah 09:00 ile 11:00 saatleri arasında uygulandı. Hastalara Thymatron TM DG (Somatics, Inc., Lake Bluff, IL, USA) cihazı ile standart ayarlarda, bipolar kısa vurumlu kare dalga formda bilateral EKT uygulandı. EKT cihazı; verilen maksimum yük, 504 mC; akım 0,9; vurum aralığı 0.5 mg; frekans 10-70 Hz; maksimum süre 8 sn olacak şekilde ayarlandı. EKT sırasında bir kol tansiyon manşonu sarılıp şişirme metodu ile korunarak motor nöbetler gözlemlendi ve EEG monitorizasyonu yapıldı.

3.2. Nöropsikolojik Testler

3.2.1. Stroop Testi

Bu test ilk olarak 1935 yılında Stroop tarafından geliştirilmiş olan ve frontal lob fonksiyonunu yansıtan bir nöropsikolojik testtir (123). Okunduğunda ifade ettiği renkten farklı bir renkte basılmış olan renk isimlerinin söylenmesi çerçevesinde düzenlenen farklı stroop testleri (ST) bulunmaktadır (122).

Bu testin ülkemizdeki standardizasyonu 1999 yılında Karakaş ve arkadaşları tarafından yapılmış ve 2004'te bu versiyon ile orijinal stroop testinin içeriklerinin birleştirilmesi ile ST-TBAG (TÜBİTAK Temel Birimler Araştırma Grubu) oluşturulmuştur (122).

ST bozucu etkisi rengi söylemeye odaklanmış olan bireyde, aynı anda renk ismini okumaya eğilimin de bulunmasından kaynaklanmaktadır (123). ST seçici dikkat, okuma ve renk söylemeyi ve bireyin gerekli olmayan bilgiyi aktif olarak

bastırabilmesini ölçer (124). ST, Karakaş ve arkadaşlarına göre dikkat ölçen testler içinde altın standart testtir.Regard'a göre stroop testi bireyin bilişsel esneklik-katılık derecesini de gösterir (122).

ST frontal bölgenin daha çok sol prefrontal lob, orbitofrontal korteks, ile sağ ve sol anterior singulat korteks bölümleri ile ilişkilidir (125).

Şizofreni hastalarındaki dikkat bozukluğu anterior singulat korteksi ile ilişkilendirilmiş ve stroop testi uygulandığında bu bölgelerin aktive olmadığı gözlenmiştir (126). Normal insanlarda anterior singulat korteks 'hata tarayıcısı' gibi çalışmaktayken, şizofreni hastalarında stroop testi uygulandığında anterior singulat korteksin bu işlevini gerçekleştiremediği bildirilmiştir (127).

Şizofreni hastalarının stroop testi performansları sağlıklı kişilere göre daha düşük olmaktadır (128).

Bizim çalışmamızda stroop testi hasta ve sağlıklı kontrol grubuna aşağıdaki şekilde uygulandı:

- 1.bölüm: siyah olarak basılmış renk isimlerine ilişkin kelimelerin okunması
- 2.bölüm: renkli olarak basılmış dörtgenlerin renklerini söyleme
- 3.bölüm: renkli olarak basılmış, renk isimlerine ilişkin kelimeleri okuma
- 4.bölüm: renkli olarak basılmış kelimelerin renklerinin söylenmesi

Her bir bölümün süreleri ayrı ayrı hesaplandı ve 3. ve 4. bölümler arasındaki süre farkı 'stroop süre farkı' olarak değerlendirildi. (Ek 2)

3.2.2. Sayı Dizisi Testi

Bu test, bireylerin öğrenme becerisini ölçmek üzere geliştirilmiştir (129). Özellikle medial temporal alan ve hipokampus fonksiyonunu gösterdiğinden, bu bölgelerde bozukluk olan bireylerde sayı dizisi testinde de bozulmalar gözlenmesi beklenir (130).Sayı dizisi öğrenme testi 'ileri sayı dizisi' ve 'geri sayı dizisi' olmak üzere iki kısımdan oluşmaktadır. İleri sayı dizisi kısmında sözel dikkat, geri sayı dizisi kısmında ise işlem belleği değerlendirilmektedir (131).

Testin uygulanırken bireylere saniyede 1 sayı hızında sayı dizileri okunarak, hemen sonra ve aynı sırayla sayı dizisinin tekrarlanması istenir. Önce az sayılı dizilerden başlanır ve birey başarılı oldukça bir sayı daha artırılarak dizilere devam edilir. Bireyin doğru olarak tekrarlayabildiği sayı dizisindeki rakam sayısı, o kısmın puanı olarak hesaplanır. İleri sayı dizisi bölümünden alınabilecek maksimum puan 8;

geri sayı dizisi bölümünden alınabilecek maksimum puan ise 7 olarak belirlenmiştir. (Ek 3)

3.3. Klinik Değerlendirme Ölçekleri

3.3.1. Pozitif Semptomları Değerlendirme Ölçeği (SAPS)

İlk olarak 1990 yılında Andreasen tarafından geliştirilmiştir (132). Ülkemizde güvenilirlik ve geçerlilik çalışması 1991 yılında Erkoç ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (133). Şizofreni hastalarında pozitif semptomların düzeyini, dağılımını ve şiddet değişimini ölçmektedir (134). Toplamda 4 alt ölçek ve 34 madde içerir. Bu alt ölçekler varsanılar, sanrılar, garip davranış ve pozitif yapısal düşünce bozukluğudur. Alt ölçek maddelerindeki puanların toplanması ile alt ölçek toplam puanları, alt ölçek toplam puanlarının toplanması ile de ölçek toplam puanı hesaplanmaktadır. Her alt ölçek maddesi 0-5 arasında puan almaktadır. Ölçek toplam puanı da 0-170 arasında değişmektedir. (Ek 4)

3.3.2. Negatif Semptomları Değerlendirme Ölçeği (SANS)

İlk olarak 1990 yılında Andreasen tarafından geliştirilmiştir (136). Ülkemizde güvenilirlik ve geçerlilik çalışması 1991 yılında Erkoç ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (137). Şizofreni hastalarında negatif semptomların düzeyini, dağılımını ve şiddet değişimini ölçmektedir (134). Toplamda 5 alt ölçek ve 25 madde içerir. Bu alt ölçekler duygulanımda düzleşme ya da küntleşme, aloji, apati, anhedoni ve dikkat eksikliğidir. (Ek 3) Alt ölçek maddelerindeki puanların toplanması ile alt ölçek toplam puanları, alt ölçek toplam puanlarının toplanması ile de ölçek toplam puanı hesaplanmaktadır. Her alt ölçek maddesi 0-5 arasında puan almaktadır. Ölçek toplam puanı da 0-125 arasında değişmektedir. (Ek 5)

Her iki ölçek de; hasta görüşmesi, hasta yakınları ve tedavi ekibinden edinilen bilgilere göre doldurulmalıdır. Görüşmeyi yapacak olan kişinin psikopatolojiyi bilmesi gerekmektedir (135).

3.4. İstatistiksel Yöntem

Araştırmamızın istatistiksel değerlendirilmesinde SPSS(Statistical Package for the Social Sciences) for Windows Version 17.0 yazılımı kullanıldı. Araştırmamızda nicel verilerin tanımlanmasında aritmetik ortama (ort.) \pm standart sapma (ss), nitel verilerin tanımlanmasında ise sayı (n) ve yüzde (%) kullanıldı. Nicel veri içeren değişkenler Shapiro Wilk normallik testi ile test edildi. Nitel(Kategorik) değişkenlerin değerlendirilmesinde Pearson Ki kare analizi, nicel değişkenlerin istatistiksel değerlendirilmesinde unpaired t testi, bağımsız gruplarda tek yönlü varyans analizi, Pearson korelasyon analizi ve Sperman korelasyon analizi kullanıldı. $P<0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya 32'si EKT+ilaç tedavisi, 32'si yalnız ilaç tedavisi alan toplam 64 yatan şizofreni hastası ve 39 ilaç kullanan ayaktan takip edilen şizofreni hastası olmak üzere toplam 103 hasta dahil edildi. Kontrol grubu yaş ve cinsiyet olarak eşleştirilmiş 42 sağlıklı gönüllüden oluşturuldu. Tanımlayıcı istatistiklerde hasta ve kontrol grubunun yaş cinsiyet, hastalık başlangıç yaşı ve süresi tabloda belirtilmiştir (tablo 4.1.).

Hasta grupları arasında yaş, başlangıç yaşı, cinsiyet, eğitim düzeyi, ailede psikoz öyküsü, sigara ve epizod sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Ancak hastalık süresi açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0.001$). Buna göre hastalık süresi en uzun olan grup ayaktan tedavi alan grup (168 ± 107 ay) iken, onu EKT+ilaç tedavisi alan grup (103.94 ± 86.3 ay) izledi. Hastalık süresi en kısa olan grup ise yalnızca farmakolojik tedavi alan, yatırılarak takip edilen hasta grubu (94.5 ± 72.4 ay) olarak belirlendi.

Tablo 4.1. Grupların sosyodemografik özellikleri

Sosyodemografik özellikler	EKT+ilaç tedavisi alan yatan hasta (n=32) ort±ss	İlaç tedavisi alan yatan hasta (n=32) ort±ss	Ayaktan ilaç tedavisi alan hasta (n=39) ort±ss	Kontrol grubu (n=42) ort±ss	P değeri
Yaş	32.8±7.7	31.8±8.8	35.4±11.3	38.7±9.6	0.01
Başlangıç yaşı	24.06±6.5	23.9±7.3	24.9±6.6		0.780
Hastalık süresi (ay)	103.94±86.3	94.5±72.4	168±107		0.001
Epizod sayısı	5.19±3.35	3.78±2.22	5.64±4.03		0.095
Cinsiyet (K/E)	8/24	13/19	7/35	14/25	0.095
Eğitim düzeyi (n,%)					
İlkokul	6,% 18.8	5,%15.6	7,%17.9	12,%28.6	0.102
Ortaokul	7,% 21.8	7,%21.9	15,%38.5	4,%9.5	
Lise	14,%43.8	17,%53.1	11,%28.2	16,%38.1	
Üniversite	5,%15.6	3,%9.4	6,%15.4	10,%23.8	
Ailede psikoz öyküsü	%46.9	%53.1	%69.0		0.134
Var	%53.1	%46.9	%31.0		
Yok					
Sigara (+/-)	21/11	16/26	31/11		0.104

Gruplar arasında stroop testi sonuçlarının karşılaştırması tablo 2’de verilmiştir. Buna göre stroop 4 ve stroop süre farkı testlerinde gruplar arasında anlamlı derecede farklılık olduğu gözlenmiştir (p=0.017, p=0.007). Stroop 4 ve stroop süre farkı test süresi EKT+ilaç tedavisi alan grupta en uzun bulunurken (sırasıyla ort±ss=118.96±50.00, 79.71±46.37); sağlıklı kontrol grubunda en kısa (sırasıyla ort±ss=93.76±21.95, 55.00±18.99) olarak bulundu.

Tablo 4.2. Gruplar arasında test sonuçlarının karşılaştırılması

	EKT+ilaç tedavisi alan yatan hasta (n=32) ort±ss	İlaç tedavisi alan yatan hasta (n=32) ort±ss	Ayaktan ilaç tedavisi alan hasta (n=39) ort±ss	Kontrol grubu (n=42) ort±ss	P değeri
Stroop 1	38.37±13.3	34.25±9.98	36.79±10.58	34.40±8.61	0.310
Stroop 2	56.53±15.3	48.59±11.98	51.92±18.07	49.88±14.27	0.164
Stroop 3	39.25±12.3	25.59±9.61	39.28±8.98	38.23±13.91	0.522
Stroop 4	118.9±50.0	101.62±30.8	100.21±28.5	93.76±21.95	0.017
Stroop süre farkı	79.71±46.3	66.03±25.31	63.16±22.78	55.00±18.99	0.007
Stroop spontan düzeltme	3.41±2.698	3.75±2.929	2.13±1.657	3.05±3.162	0.062
Stroop hata sayısı	1.84±1.917	2.03±2.584	1.10±1.314	2.43±4.597	0.428
İleri sayı menzili	5.16±1.394	5.41±0.837	5.38±1.407	5.55±0.916	0.482
Geri sayı menzili	4.09±1.802	3.66±0.701	3.79±0.645	4.08±0.984	0.161

EKT+ilaç tedavisi alan şizofreni hastalarında tedavi öncesi ve sonrası testlerin karşılaştırılması paired T testi ile yapıldı. Analizler sonucunda yalnızca stroop 3 testi ile stroop spontan düzeltme sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede değişim gözlemlendi. Stroop 3 testi süresi tedavi öncesine göre, tedavi sonrasında uzamış olarak saptanırken (p=0.048); stroop spontan düzeltme sayısında tedavi öncesine göre tedavi sonrasında azalma olduğu (p=0.013) görülmüştür.

Stroop 1, stroop 2, stroop 4, stroop süre farkı, stroop hata sayısı, ileri sayı menzili ve geri sayı menzili ölçümlerinde ise Paired T test sonucuna göre EKT öncesi ve sonrası yapılan karşılaştırmada anlamlı ölçüde bir değişiklik saptanmadı.

Tablo 4.3. EKT+ilaç tedavisi alan şizofreni hastalarında tedavi öncesi ve sonrası testlerin karşılaştırılması

		ort±ss	P değeri
Stroop 1	tedavi öncesi	38.37±13.33	0.360
	tedavi sonrası	36.71±10.17	
Stroop 2	tedavi öncesi	56.53±15.37	0.675
	tedavi sonrası	57.53±17.03	
Stroop 3	tedavi öncesi	39.25±12.32	0.048
	tedavi sonrası	43.25±12.33	
Stroop 4	tedavi öncesi	118.96±50.00	0.755
	tedavi sonrası	121.46±45.27	
Stroop süre farkı	tedavi öncesi	79.71±46.37	0.743
	tedavi sonrası	76.96±45.15	
Stroop spontan düzeltme	tedavi öncesi	3.41±2.698	0.013
	tedavi sonrası	2.72±2.275	
Stroop hata sayısı	tedavi öncesi	1.84±1.917	0.058
	tedavi sonrası	2.63±5.874	
İleri sayı menzili	tedavi öncesi	5.16±1.394	0.054
	tedavi sonrası	5.34±1.516	
Geri sayı menzili	tedavi öncesi	4.09±1.802	0.197
	tedavi sonrası	4.09±1.304	
SANS	tedavi öncesi	77.50±25.137	0.000
	tedavi sonrası	46.75±23.061	
SAPS	tedavi öncesi	62.75±24.449	0.000
	tedavi sonrası	30.28±19.618	

Yalnızca ilaç tedavisi alan ve yatarak takip edilen şizofreni hastalarında tedavi öncesi ve sonrası testlerin karşılaştırılması paired T testi ile yapıldı. Buna göre stroop 2, stroop 4 testlerinde ve stroop süre farkı ile stroop spontan düzeltme skorlarında tedavi öncesi ve sonrasında istatistiksel olarak anlamlı derecede değişim saptandı. Stroop 2, stroop 4 ve stroop süre farkı test sürelerinde tedavi öncesi ile karşılaştırıldığında tedavi sonrasında anlamlı derecede azalma gözlenirken ($p=0,040$, $p=0.006$, $p=0.001$); stroop spontan düzeltme skorunda da bir gerileme olmuştur

(p=0.013). Ancak stroop 1, stroop 3, stroop hata sayısı, ileri sayı menzili ve geri sayı menzili testlerinde ise tedavi öncesi ve sonrası yapılan karşılaştırmada anlamlı ölçüde bir değişim gözlenmemiştir.

Tablo 4.4. Sadece ilaç tedavisi alan yatarak tedavi edilen hastalarda tedavi öncesi ve sonrasındaki değişim

		ort±ss	P değeri
Stroop 1	Tedavi öncesi	34.25±9.98	0.106
	Tedavi sonrası	32.40±7.21	
Stroop 2	Tedavi öncesi	48.59±11.98	0.040
	Tedavi sonrası	45.75±9.84	
Stroop 3	Tedavi öncesi	35.59±9.61	0.454
	Tedavi sonrası	36.62±9.42	
Stroop 4	Tedavi öncesi	101.62±30.85	0.006
	Tedavi sonrası	88.12±23.27	
Stroop süre farkı	Tedavi öncesi	66.03±25.31	0.001
	Tedavi sonrası	51.81±19.78	
Stroop spontan düzeltme	Tedavi öncesi	3.75±2.929	0.013
	Tedavi sonrası	2.47±2.110	
Stroop hata sayısı	Tedavi öncesi	2.03±2.584	0.058
	Tedavi sonrası	1.06±1.343	
İleri sayı menzili	Tedavi öncesi	5.41±0.837	0.054
	Tedavi sonrası	5.72±0.772	
Geri sayı menzili	Tedavi öncesi	3.66±0.701	0.197
	Tedavi sonrası	3.81±0.859	
SANS	Tedavi öncesi	62.59±19.696	0.000
	Tedavi sonrası	48.16±17.192	
SAPS	Tedavi öncesi	53.75±21.215	0.000
	Tedavi sonrası	36.47±16.353	

Tablo 4.5. Yatarak tedavi gören şizofreni hastalarından EKT alan ve almayan gruplarda SANS ve SAPS ölçeklerindeki farklılıkların karşılaştırılması

	ort.±ss	P değeri
1.grupta SANS'taki değişim	-30.75±20.232	0.000
2.grupta SANS'taki değişim	-14.43±9.631	0.000
1.grupta SAPS'taki değişim	-32.46±17.615	0.001
2.grupta SAPS'taki değişim	-17.28±15.992	0.001

EKT+ilaç tedavisi alan hastaların tedavi öncesi stroop testleri ile SANS ve SAPS skorları arasındaki ilişki Pearson korelasyon testi kullanılarak yapıldı. Buna göre SANS değerleri ile stroop 4 ve stroop süre farkı skorları arasında (sırasıyla $r=0.385$ $p=0.030$; $r=0.424$ $p=0.016$) ve SAPS değerleri ile de yine stroop 4 ve stroop süre farkı arasında (sırasıyla $r=0.420$ $p=0.017$; $r=0.416$ $p=0.018$) pozitif yönde anlamlı derecede bir ilişki saptandı. SANS ve SAPS değerleri ile stroop 1, stroop 2, stroop 3 testleri arasında anlamlı derecede ilişki saptanamadı.

Yine EKT+ilaç tedavisi alan grupta tedavi sonrası yapılan Pearson analizine göre yalnızca SANS ve stroop 4 arasında anlamlı derecede pozitif yönde bir korelasyon ($r=0.358$ $p=0.044$) saptanmıştır. Bunun dışında SANS ve SAPS skorları ile stroop 1,2,3 ve stroop süre farkı arasında anlamlı düzeyde bir korelasyon saptanmamıştır.

EKT+ilaç tedavisi alan grupta tedavi öncesi normal dağılım göstermeyen testler ve hastalık şiddeti arasındaki korelasyon analizi Spearman testi kullanılarak yapıldı. Buna göre; yalnızca tedavi öncesi SAPS skoru ile stroop spontan düzeltme sayısı arasında pozitif yönde korelasyon anlamlı bulunmuş ($r=0.361$ $p=0.042$), bunun dışında SANS/SAPS skorları ile stroop hata sayısı, ileri ve geri sayı menzili skorları arasında anlamlı düzeyde bir korelasyon saptanmamıştır.

EKT+ilaç tedavisi alan grupta tedavi sonrası normal dağılım göstermeyen testler ve hastalık şiddeti arasındaki korelasyon analizi Spearman testi kullanılarak yapıldı. Analiz sonuçlarına göre tedavi sonrası SANS değerleri ile stroop hata sayısı ve stroop

spontan düzeltme arasında (sırasıyla $r=0.0381$ $p=0.032$, $r=0.448$ $p=0.010$) ve SAPS değerleri ile de ileri sayı menzili skorları arasında ($r=0.352$ $p=0.048$) pozitif yönde anlamlı derecede korelasyon bulunmaktadır. SANS değeri ile ileri sayı menzili ve geri sayı menzili skorları arasında ve SAPS değeri ile de stroop hata sayısı, stroop spontan düzeltme ve geri sayı menzili arasında anlamlı derecede korelasyon saptanmadı.

Yalnızca ilaç tedavisi alan grupta tedavi öncesi yapılan stroop testleri ve hastalık şiddeti arasındaki korelasyon analizi Pearson testi kullanılarak yapıldı. Sonuç olarak bu grupta SANS/SAPS skorları ile stroop 1,2,3,4 ve stroop süre farkı testleri arasında anlamlı derecede herhangi bir korelasyon saptanmamıştır.

Yalnızca ilaç tedavisi alan grupta hastaneden taburculukta stroop testleri ve hastalık şiddeti arasındaki korelasyon analizi Pearson testi kullanılarak yapıldı. Analizlere göre SANS/SAPS skorları ile stroop 1,2,3,4 ve stroop süre farkı testleri arasında anlamlı derecede herhangi bir korelasyon gösterilememiştir.

Yalnız ilaç tedavisi alan grupta tedavi öncesinde normal dağılım göstermeyen testler ve hastalık şiddeti arasındaki korelasyon analizi Spearman testi kullanılarak yapıldı. Buna göre yalnızca SANS değeri ile geri sayı menzili arasında negatif yönde anlamlı bir korelasyon vardı ($r=-0,362$ $p=0.042$). SANS değeri ile stroop hata sayısı, stroop spontan düzeltme sayısı ve ileri sayı menzili arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı. SAPS değeri ile de stroop hata sayısı, stroop spontan düzeltme sayısı, ileri sayı menzili ve geri sayı menzili skorları arasında hiçbir anlamlı ilişki bulunamadı.

Yalnız ilaç tedavisi alan grupta tedavi sonrasında normal dağılım göstermeyen testler ve hastalık şiddeti arasındaki korelasyon analizi Spearman testi kullanılarak yapıldı. Buna göre SANS değeri ile yalnızca ileri sayı menzili arasında anlamlı düzeyde negatif yönde bir korelasyon bulunurken ($r=-0,351$ $p=0.049$), SAPS değeri ile; stroop spontan düzeltme arasında pozitif yönde ($r=0.368$ $p=0.038$); ileri sayı menzili, geri sayı menzili arasında da negatif yönde (sırasıyla $r=-0,463$ $p=0.008$, $r=-0,476$ $p=0.006$) anlamlı derecede korelasyon olduğu gösterilmiştir.

5. TARTIŞMA

Bu çalışmanın öncelikli amacı, şizofreni tanısı ile yatırılarak takip edilen hastalar arasından, EKT+antipsikotik tedavi alan hastalar ile; yalnızca antipsikotik tedavi alan hastaların tedavi öncesi ve sonrası dikkat işlevlerinin karşılaştırılmasıdır. Bunun sonucunda, şizofreni hastalarında EKT'nin dikkat üzerine etkisinin anlaşılması amaçlanmıştır. Aynı zamanda şizofreni grubuyla, sağlıklı kontrol grubunun dikkat işlevleri karşılaştırılarak, hastalığın dikkat üzerine olan etkisi aydınlatılmaya çalışılmıştır.

Bu çalışmanın ana bulgularından biri, şizofreni hastalarında sağlıklı kontrollere oranla bilişsel fonksiyonlarda bozulma olduğunun saptanmasıdır. Ayrıca EKT+antipsikotik tedavi alan hasta grubu ve yalnızca antipsikotik tedavi alan hasta gruplarının her ikisinde de tedavi ile bilişsel fonksiyonlarda düzelme olduğu gösterilmiştir. EKT+antipsikotik tedavi alan grupta hastalık şiddeti stroop testleri ile ilişkili iken, yalnızca antipsikotik tedavi alan grupta hastalık şiddeti daha çok sayı dizisi testleri ile ilişkili bulunmuştur.

Günümüzde şizofreni hastalığında bilişsel fonksiyonlarda bozulma olduğuna dair pek çok bilimsel araştırma bulunmaktadır (6, 7, 8, 138, 139, 140). Şizofrenide bilişsel fonksiyonlardaki bozulmanın hastalık belirtileri ortaya çıkmadan daha önce başladığı, bunun da hastaların yaşlılarından daha kötü bir başarı göstermelerine yol açtığı bilinmektedir (141, 142). Yapılan çeşitli araştırmalarda; şizofreni hastalarında bilişsel fonksiyonlardaki bozulma prepsikotik dönemde, ilk psikotik atak sırasında ve hatta hastaların birinci dereceden akrabalarında gösterilmiştir (139, 141, 143). Ayrıca yaş ilerledikçe de bu bozulmanın arttığı ortaya konmuştur (144). Erken başlangıçlı

şizofrenide geç başlangıçlı şizofreniye oranla bilişsel fonksiyonlarda daha fazla bozulma olduğu bulunmuştur (145). Heaton ve arkadaşları tarafından yapılan ve 142 şizofreni hastasında bilişsel fonksiyonlarda bozulmanın araştırıldığı bir izlem çalışmasında; kontrol grubuna göre şizofreni hasta grubunda nöropsikolojik bozulmanın daha belirgin olduğu, ancak kısa ve uzun dönem takiplerde şizofreni hasta grubunda nöropsikolojik bozulmanın değişmediği bildirilmiştir (146). Bu bulguyu destekleyen bir gözden geçirme çalışması da Rund tarafından yapılmış ve şizofreni hastalarında bilişsel fonksiyonlarda bozulmanın stabil bir şekilde sürdüğü raporlanmıştır (147). Aynı zamanda şizofreni hastalarında en fazla etkilenen bilişsel fonksiyonlar verbal akıcılık ve dikkattir (139). Biz de araştırmamızda şizofreni hastalarında dikkat süreçlerinin değerlendirilmesi üzerine odaklandık.

Çalışmamızda ilk olarak şizofren hastalarla, sağlıklı kontroller bilişsel işlevler yönünden karşılaştırılmış ve nöropsikolojik testlerden stroop ve sayı dizisi testleri uygulanmıştır. Stroop testi, şizofren hastalarda seçici dikkatte bozulmayı göstermede sensitivitesi yüksek bir yöntemdir (148). Ayrıca stroop testi, şizofrenide yürütücü işlevlerdeki bozulmanın altında yatan mekanizmaları anlamamıza yardımcı olabilir, çünkü seçici dikkatin temel mekanizmalarından biri olduğu düşünülen inhibitör bir süreç de içermektedir. Stroop test performansının, şizofreni ile ilişkili kognitif defisitlerin dolaylı bir göstergesi olarak; rehabilitasyon ve müdahale programlarının takibi için de değerli bir belirteç olarak kullanılabilceği belirtilmiştir (149).

Şizofreninin stabilizasyon fazında, kognitif inhibisyonun çeşitli yönlerinin analizinde en yüksek güvenilirliği olan test stroop etkisidir (149). Dahası, kognitif kontrol fonksiyonunun ölçümü bize; terapötik stratejilerin klinik, fonksiyonel ve toplumsal açıdan adaptasyonunda da yardımcı olacaktır (150).

Çalışmamızın sonuçlarına bakıldığında şizofren hastalarda stroop 4 ve stroop süre farkı testlerinde istatistiksel olarak anlamlı derecede bozulmalar görülmüştür. Stroop 1, stroop 2 ve stroop 3 testlerinde de şizofren hasta gruplarında bozulmalar görülmesine rağmen, istatistiksel analizlerde anlamlı olarak bulunmamıştır. Stroop testlerinde, sağlıklı insanlara göre bozulma olduğu çeşitli çalışmalarda da daha önce gösterilmiştir (128). Bizim çalışmamızdaki hasta grubunda da önceki çalışmaları destekler nitelikte, hastaneye yatışta şizofreni hastalarında stroop testleri sağlıklı kontrollere göre daha bozuktur.

Alptekin ve ark.'nın 2005 yılında 38 şizofren hasta ve 31 sağlıklı kontrole yaptıkları araştırmada; sayı dizisi testinde iki grup arasında anlamlı ve anlamlıya yakın

derecede farklılık olduğu gösterilmiştir. Araştırma sonuçlarına göre şizofreni hastaları, sağlıklı kontrolle göre geriye doğru sayı dizisi testinde daha düşük skorlar aldılar (151). Özetle sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında şizofreni hastalarının kompleks dikkatle beraber çalışma belleğinde de düşük performans sergiledikleri ortaya konmuştur. Bu da şizofreni hastalarının yaşam kalitesinde bozulmayla ve dolayısıyla da sosyal izolasyonla sonuçlanmaktadır. Bu çalışmanın sonucunda şizofreni hastalarında algılanan yaşam kalitesinin kognitif bozulmadan etkilendiği, ancak hastalık şiddeti ve ilaç yan etkilerinden etkilenmediği de bildirilmiştir (151). Biz de çalışmamızın sonucunda bu araştırmalarla uyumlu olarak sayı dizisi testinde şizofreni hastalarda, sağlıklı kontrol grubuna göre daha düşük performans olduğunu saptadık, ancak istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark yoktu. Bu durum bizim araştırmamızda şizofren hasta grubunda hastalık süresinin, bu araştırmadakine oranla daha kısa olması ile açıklanabilir.

Çalışmamızda yer alan şizofreni hastalarının tümü antipsikotik tedavi alıyordu. Antipsikotik tedavinin bilişsel fonksiyonları etkilediğini gösteren çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Bazı çalışmalarda bilişsel işlevlerde bozulmanın düzenli antipsikotik tedavi ile gerilediği belirtilmiş (152, 153, 154), ancak bazı çalışmalarda ise aksine zaman içerisinde belirgin bir değişim olmadığı da gösterilmiştir (155, 156, 157). Kognitif fonksiyonların düzeyi hastalığın iyileşmesinin de önemli bir belirleyicisidir (158, 159). Yapılmış olan araştırmalarda hem birinci kuşak hem de ikinci kuşak antipsikotiklerin kognitif fonksiyonlarda düzelmeye yol açtıkları gösterilmekle beraber, ikinci kuşak antipsikotiklerin etkilerinin reseptör afinitelerine bağlı olarak değişkenlik gösterdiği bildirilmiştir (160).

Tipik antipsikotiklerin bilişsel işlevlerde düzelmeye neden olduğunu gösteren araştırmalar olduğu gibi (161); parkinsonizme neden olarak bunun tam tersi bilişsel performansı bozduğunu ileri süren araştırmalar da bulunmaktadır (162). Tipik antipsikotiklerin dozunun arttırılmasıyla, bilişsel performansın da bozulduğu gösterilmiştir (163). Atipik antipsikotiklerin ise bilişsel performans üzerine olumlu etkilerinin olduğu bildirilmiştir (140, 164). Bizim çalışmamızda da antipsikotik tedavi alan hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası bilişsel fonksiyonları karşılaştırıldığında; tedavi ile bilişsel fonksiyonlarda anlamlı ölçüde bir iyileşme olduğu görülmüştür.

Çalışmamıza göre sadece antipsikotik ilaç olarak tedavi edilen şizofren hasta grubunun tedavi öncesi ve tedavi sonrası bilişsel fonksiyonları karşılaştırıldığında stroop 2, stroop 4, stroop süre farkı test sürelerinde ve stroop spontan düzeltme sayısında anlamlı derecede bir iyileşme olduğu görülmüştür. Bunlar dışındaki stroop 1,

stroop 3, stroop hata sayısı, ileri sayı menzili ve geri sayı menzili testlerinde ise anlamlı bir değişiklik olmamıştır.

Diğer psikiyatrik hastalıklarda olduğu gibi şizofreni tedavisinde de sık kullanılan EKT'nin kognitif yan etkileri 1940'lı yıllardan beri bilinmektedir (165). O zamandan günümüze kadar pek çok bilimsel araştırma yapılmış olup, bunların bir çoğu depresif bozukluğu olan hastalarla yapılmıştır (166, 167, 168). Kognitif fonksiyonların EKT uygulaması sırasında ve hemen sonrasında hızla bozulma gösterdiği ve tedavi öncesi seviyesine gelmesi için birkaç haftalık süre gerektirdiği bildirilmiştir (12). 2007 yılında G.W.Eschweiler ve ark.'nın major depresif hastalarla yaptıkları bir çalışmada, EKT'nin yalnız başına ya da antidepresan ilaçlar, atipik antipsikotik ilaçlar veya lityum ile kombinasyonlarında; ya da bunlardan bir kaçı ile kombinasyonunda dahi, kısa vadede herhangi bir major kognitif ya da medikal yan etkisinin bulunmadığını bildirmişlerdir (169).Bizim araştırmamızda da EKT alan şizofreni hastalarının mevcut antipsikotik tedavisine devam edilmiştir.

Bu çalışmadaki asıl amacımız ilaç tedavisine ek olarak uygulanan EKT'nin bilişsel fonksiyonlar üzerine olan etkisini gözlemlemektir. Mevcut verilere göre EKT'nin şizofreni hastalarında da kognitif bozulmaya yol açtığı, depresyon hastalarındaki kadar net gösterilememiştir (170, 171). B. Viswanath ve ark.'nın 2013 yılında yayınladıkları bir çalışmada, bipolar mani, şizofreni, unipolar depresyon ve bipolar depresyon hastalarından oluşan 30 hastalık gruba bilateral EKT uygulanmış ve birinci, üçüncü ve altıncı EKT seanslarından sonra bilişsel fonksiyonlar ölçülmüş. Sonuç olarak şizofreni hastalarında, diğer hasta gruplarından farklı olarak, sayı dizisi testinde EKT seansları ilerledikçe kademeli olarak istatistiksel açıdan anlamlı bir düzelme görülmüş (172).Şizofreni ve diğer hastalıklar arasındaki bu etki farklılığı, kognitif fonksiyonlarda şizofreni hastalarında tedavi öncesinde de mevcut olan bozulmayla açıklanabilir (171). Bu konudaki sınırlı verileri göz önüne alarak, çalışmamızın şizofreni hastalarında EKT'nin bilişsel etkilerinin daha iyi anlaşılmasına katkıda bulunacağını düşünmekteyiz.

Araştırmamızın sonuçlarına göre, EKT+ilaç tedavisi alan şizofreni hasta grubunun tedavi öncesi ve tedavi sonrası bilişsel fonksiyonları karşılaştırıldığında; stroop spontan düzeltme sayısında anlamlı ölçüde azalma görülmüştür. Bunlar dışındaki stroop 1, stroop 2, stroop 4, stroop süre farkı, stroop hata sayısı, ileri sayı menzili, geri sayı menzili testlerinde anlamlı bir değişiklik ölçülmemiştir. 2008'de L. Rami ve ark.'nın depresyon, bipolar bozukluk, şizofreni, şizoaffektif bozukluk hastalarıyla yaptıkları bir çalışmada, standart bilateral frontotemporal EKT uygulaması sonrasında

hasta grubunda (n=12) total öğrenme, sayı menzili, verbal akıcılık testleri açısından EKT öncesine göre anlamlı farklılık gözlenmemiştir (173). Bu çalışmanın verileri bizim araştırmamızın verileri ile aynı yönde sayılabilir. Ancak bizim çalışmamızda stroop spontan düzeltme sayısında anlamlı düzeltilmeler görülmüş, bu da EKT'nin şizofreni hastalarında dikkat işlevlerinde bozulmaya yol açmadığı, aksine düzelmeye katkıda bulunabileceğini göstermektedir. Çalışmamızda EKT sonrası hastalarda stroop test süresinde (stroop 3 hariç) anlamlı derecede değişme olmadığı halde; stroop spontan düzeltme sayısında anlamlı azalma görülmüştür. Yani hastalar EKT sonrasında, EKT öncesine göre stroop 4 testini aynı sürede tamamlamış, ancak daha az spontan düzeltme yapmışlardır.

Çalışmamızda şizofreni hasta grubunun klinik semptom şiddetleri SANS ve SAPS ölçekleri ile takip edildi. Bu ölçeklerden elde ettiğimiz skorlar one-way ANOVA yöntemi ile analiz edildiğinde, EKT+ilaç tedavisi alan grupta tedavi öncesi SANS skoru 77.50 ± 25.13 , ve SAPS skoru 62.75 ± 24.45 iken; tedavi sonrası SANS skoru 46.75 ± 23.06 ve SAPS skoru da 30.28 ± 19.61 olarak bulundu ve her ikisi de EKT uygulaması sonrası istatistiksel olarak anlamlı ölçüde gerileme gösterdi.

Yalnızca ilaç tedavisi alan şizofren hasta grubunda ise tedavi öncesi SANS skoru 62.59 ± 19.69 ve SAPS skoru 53.75 ± 21.21 iken; tedavi sonrası SANS skoru 48.16 ± 17.19 ve SAPS skoru da 36.47 ± 16.35 olarak bulundu. Her iki skor da tedavi sonrasında istatistiksel olarak anlamlı ölçüde gerileme gösterdi. Bu sonuçlar hem EKT uygulamasının hem de medikal tedavinin, şizofreninin pozitif ve negatif semptomlarında düzelmeye sağladığını göstermektedir.

Bazı araştırmalarda şizofreni hastalığının şiddeti ile bilişsel fonksiyonlardaki bozulma arasında bir ilişki olmadığı belirtilirken (174, 175), aksine bazı araştırmalarda ise hastalık şiddeti ile bilişsel fonksiyonlarda bozulma arasında bir ilişki olduğu belirtilmiştir (155). Negatif belirtilerle korele olarak bilişsel işlevlerde de bozulma olduğu bildirilmiştir (176). Bizim araştırmamızın sonucunda da negatif ve pozitif belirtiler, dikkale ilgili bilişsel işlevlerde bozulma ile ilişkili bulunmuştur.

Yaptığımız korelasyon incelemelerinde EKT+ilaç tedavisi alan grupta tedavi öncesinde SANS ve SAPS değerleri ile stroop 4 ve stroop süre farkı arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon bulunmuştur. SANS ve SAPS değerleri ile stroop 1, stroop 2 ve stroop 3 testleri arasında ise anlamlı bir korelasyon bulunamamıştır. Aynı grupta tedavi öncesi SAPS değeri ile stroop spontan düzeltme sayısı arasında pozitif

korelasyon bulunurken, stroop hata sayısı, ileri sayı menzili ve geri sayı menzili skorları arasında anlamlı bir korelasyon yoktu.

EKT+ilaç tedavisi alan grupta tedavi sonrasında ise yalnızca SANS değeri ile stroop 4 pozitif yönde anlamlı korele iken, diğer ölçümler arasında anlamlı bir korelasyon bulunamamıştır. Bu da negatif semptomlarla bilişsel fonksiyon ilişkisinin EKT sonrasında da devam ettiğini göstermektedir. Aynı grupta tedavi sonrası SANS değeri ile stroop hata sayısı ve stroop spontan düzeltme sayısı arasında anlamlı pozitif korelasyon ve SAPS değeri ile de ileri sayı menzili arasında anlamlı pozitif korelasyon bulunmuştur. Bunlar dışında anlamlı bir korelasyon yoktu. Bu da bize daha önceki araştırmalarda da öngörüldüğü gibi dikkat işlevlerindeki bozulmanın daha çok negatif belirtilerle korele olduğunu bir kez daha kanıtlamaktadır.

Yalnızca ilaç tedavisi alan şizofren hastalarda ise tedavi öncesi SANS ve SAPS değerleri ile stroop 1, stroop 2, stroop 3, stroop 4 ve stroop süre farkı testleri arasında herhangi bir anlamlı korelasyon bulunmamıştır. Aynı grupta tedavi öncesi SANS değeri ile geri sayı menzili arasında anlamlı negatif korelasyon bulundu, ancak diğer ölçümlerde anlamlı korelasyon bulunmadı.

Yalnızca ilaç tedavisi alan şizofren hasta grubunda tedavi sonrasında SANS ve SAPS değerleri ile stroop 1, stroop 2, stroop 3, stroop 4 ve stroop süre farkı arasında herhangi bir anlamlı korelasyon bulunmamıştır. Aynı grupta SANS değeri ile yalnızca ileri sayı menzili skoru arasında negatif bir korelasyon bulundu, ancak stroop hata sayısı, stroop spontan düzeltme sayısı, geri sayı menzili arasında herhangi bir anlamlı korelasyon bulunmadı. Aynı grupta SAPS değeri ile stroop spontan düzeltme sayısı arasında pozitif yönde, ileri sayı menzili ve geri sayı menzili skorları arasında ise negatif yönde anlamlı korelasyon bulunurken, stroop hata sayısı ile anlamlı korelasyon saptanmadı. EKT sonrası hastalarda stroop test süresinde (stroop 3 hariç) anlamlı derecede değişme olmadığı halde; stroop spontan düzeltme sayısında anlamlı azalma görülmüştür. Yani hastalar EKT sonrasında, EKT öncesine göre stroop 4 testini aynı sürede tamamlamış, ancak daha az spontan düzeltme yapmışlardır.

EKT alan grupta EKT sonrasında, EKT öncesi ile karşılaştırıldığında sadece stroop spontan düzeltme sayısında anlamlı derecede iyileşme olduğu belirlendi. Ancak normale göre bozulmuş olan stroop 4 ve stroop süre farkı testlerinde anlamlı bir değişim gözlenmedi. Yalnız antipsikotik tedavi alan grupta ise stroop 4, stroop süre farkı ve stroop spontan düzeltme sayısı testlerinde tedavi sonrası anlamlı derecede iyileşmeler olduğu gözlemlendi.

Yapılan birçok araştırmada da şizofreni hastalarında kognitif fonksiyonlar ile pozitif ve negatif semptom ilişkisi araştırılmıştır. Araştırmalar sonucunda genel kanı pozitif psikotik semptomların bilişsel performansla ilişkili olmadığı yönündedir (177, 178, 179, 180). Buna rağmen negatif semptomların bilişsel performansla olan ilişkisi bu kadar net ortaya konmamıştır (181). Bilişsel fonksiyonlar ve negatif semptomlar arasında pozitif ilişki bulunduğunu bildiren yayınlar (182, 183, 184, 185, 186, 187, 188) var olduğu gibi, bunu doğrulamayan yayınlar da (189, 190, 191, 192) bulunmaktadır. Bizim araştırmamızın sonuçları da bilişsel fonksiyonlarla negatif semptomlar arasında pozitif ilişki olduğunu doğrulamaktadır.

Mohammed ve arkadaşları tarafından yapılan araştırmada şizofreni hastalarında negatif belirtilerle bilişsel işlevlerde bozukluk arasında bir ilişki olduğu gösterilmiştir (193). Liddle ve Baxter'in yaptıkları çalışmada da bizim araştırmamızın sonuçlarıyla uyumlu olarak, şizofreninin şiddetiyle bilişsel fonksiyonlar arasında ilişki bulunduğu bildirilmiştir (194).

Bilişsel fonksiyonlardaki bozulmalar negatif belirtilerle orta derecede ilişkili bulunmuşken, pozitif belirtilerle ise ilişkili olmadığı gösterilmiştir (61). Araştırmamıza göre dikkat fonksiyonlarında bozulma; negatif belirtilerle daha fazla olmak üzere her ikisi ile de ilişkili bulunmuştur.

Hoff ve arkadaşları tarafından yapılan bir izlem çalışmasında, şizofreni hastalarında pozitif belirtilerde düzelme ile bilişsel işlevlerde iyileşme arasında bir ilişki bulunduğu; ancak negatif belirtilerle bilişsel işlevler arasında bir ilişki bulunmadığı belirtilmiştir (155).

Metaanaliz alışmaları ise genel olarak negatif semptomlar ve bilişsel performans arasında hafiften ılımlıya kadar değişen oranlarda bir ilişkiden bahsetmektedir (177, 178, 179, 180). Phutane ve ark. 2012 yılında yaptıkları bir çalışmada; EKT sayısıyla bilişsel yan etkiler arasında, EKT sayısıyla klinik semptomlar arasında olduğundan daha güçlü bir korelasyon bulunduğunu rapor etmişlerdir (195).

Bizim alışmamızda da önceki çalışmalarda gösterildiği gibi, negatif semptomlar dikkatle ilişkili bulunmuştur. Ayrıca negatif semptomların EKT sonrasında da dikkat fonksiyonuyla (zellikle stroop testleri ile) ilişkili olduğu belirlenmiştir. Hasta grubumuzda EKT sonrası negatif belirtilerde de anlamlı lde iyileşme olmuştur. Bu da EKT sonrası dikkat fonksiyonlarındaki düzelmeyi açıklayabilir.

Literatürde pek çok araştırmada bilişsel fonksiyonların ölümü, ilk EKT seansından sonra yapılmış olup, bizim çalışmamızda ilk lmn EKT seansları

başlamadan önce yapılmış olması, çalışmamızın güçlü yanını oluşturmaktadır. Bununla beraber çalışmamıza dahil edilen şizofren grubunun farmakolojik tedavi alıyor olması, antipsikotik tedavinin bilişsel etkilerinin dışlanamamasına yol açmıştır. Bu durum ve örneklem sayısının az olması araştırmamızın kısıtlılıklarını oluşturmaktadır. Ayrıca dikkat fonksiyonlarını değerlendirmede kullandığımız nöropsikolojik testlerin de (stroop ve sayı dizisi testleri) tüm dikkat işlevlerini değerlendirmede sınırlılığı söz konusudur. Bunun yanında araştırmamızın sonuçlarını değerlendirirken nöropsikolojik testleri tamamlayamayan hastaların çalışma dışı bırakılmış olması da göz önünde bulundurulmalıdır.

Bu çalışmadaki öncelikli amacımız şizofreni tanısı ile takip edilen hastalardan, yatırılarak medikal tedavi ile beraber EKT alan hastalar ile; yalnızca medikal tedavi alan hastaların dikkat fonksiyonlarının tedavi öncesi ve sonrası olmak üzere karşılaştırılmasıydı. Çalışmamızın sonucunda şunu gördük ki; ilaç almakta olan ve EKT tedavisi gerektiren ağır şizofren hastalarda stroop ve sayı dizisi testlerinde bozulmalar bulunmaktadır ve ilaç tedavisi ile de; EKT ile de bu testlerde düzelmeler olmuştur. Dikkatteki bozulmaların daha çok negatif semptomlarla olmak üzere hastalık şiddeti ile ilişkili olduğu anlaşılmıştır. EKT'nin etkilerine bakıldığında ise özellikle dikkat testlerine bazı olumlu katkılarda bulunduğu görülmüştür. Bundan sonra yapılacak çalışmalarda geniş hasta grubu, daha fazla bilişsel fonksiyonları ölçen testler uygulanması ve ilaç tedavisi almayan hastalar ile yapılması aydınlatıcı olacaktır.

Şizofreni hastalarında pozitif ve negatif semptomlarda iyileşme ile beraber bilişsel yönden de iyileşme olması, hastaların işlevselliğini arttırarak, sosyal hayata katılımlarını ve yaşam kalitesini artıracığından şizofreni tedavisinin düzenlenmesinde göz önünde bulundurulması gerekmektedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuç olarak, çalışmamıza dahil edilen her 3 hasta grubunda da stroop 4 ve stroop süre farkı testlerinde anlamlı ölçüde bozulma olduğu görüldü. Hasta gruplarında sayı dizisi testlerinde anlamlı bir bozulma gözlenmedi. EKT+antipsikotik tedavi alan grupta stroop 4, stroop süre farkı, stroop spontan düzeltme testleri hem negatif semptomlar, hem de pozitif semptomlar ile ilişkili bulundu. Yalnızca antipsikotik tedavi alan grupta ise stroop spontan düzeltme puanları pozitif semptomlar ile ilişkili bulundu.

EKT alan grupta EKT sonrasında, EKT öncesi ile karşılaştırıldığında sadece stroop spontan düzeltme sayısında anlamlı derecede iyileşme olduğu belirlendi. Ancak normale göre bozulmuş olan stroop 4 ve stroop süre farkı testlerinde anlamlı bir değişim gözlenmedi. Yalnız antipsikotik tedavi alan grupta ise stroop 4, stroop süre farkı ve stroop spontan düzeltme sayısı testlerinde tedavi sonrası anlamlı derecede iyileşmeler olduğu gözlemlendi.

Antipsikotik ilaç tedavisine eklenen EKT'nin, hastalarda dikkat testleri üzerine olumsuz etkilerden ziyade, ilaç tedavisi kadar olmasa da olumlu etkilerinin olduğunu göstermektedir. Ancak, EKT eklenen grubun daha ağır hastalardan oluştuğu da gözönüne alınmalıdır.

Bundan sonra yapılacak çalışmalarda geniş hasta grubu, daha fazla bilişsel fonksiyonları ölçen testler uygulanması ve ilaç tedavisi almayan hastalar ile yapılması aydınlatıcı olacaktır.

Şizofreni hastalarında pozitif ve negatif semptomlarda iyileşme ile beraber bilişsel yönden de iyileşme olması, hastaların işlevselliğini arttırarak, sosyal hayata katılımlarını ve yaşam kalitesini arttıracığından şizofreni tedavisinin düzenlenmesinde göz önünde bulundurulması gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Kültür S., ve Mete L., Şizofreni. Güleç C., Köroğlu E. (Ed). Psikiyatri Temel Kitabı. 2. Baskı Ankara: HYB Basım Yayın 2007: 184-204.
2. Öztürk O., Uluşahin A., Ruh Sağlığı ve Bozuklukları. 1. cilt. 11. Baskı. Ankara: Tuna Matbaacılık San. ve Tic. A.Ő. 2008.
3. Knapp M., Almond S., Perducani M. Costs of schizophrenia: A review in Schizophrenia, WPA series evidence and experience in psychiatry. M. Maj, N. Sartorius (Ed)., John & Wileysons. 1999; 407-54.
4. Sadock BJ., Sadock VA. Comprehensive Textbook of Psychiatry. 8 th Edition, 2007.
5. Hirsch SR., Weinberger DR. Schizophrenia. 2nd Edition, 2003. Copyright 1995, 2003 by Blackwell Science Ltd.
6. Mahurin R.K., Velligan D.I., Miller A.L. Executive-frontal lobe cognitive dysfunction in schizophrenia: a symptom subtype analysis. Psychiatry Res 1998; 79: 139-49.
7. Perlstein W.M., Carter C.S., Noll D.C., Cohen J.D. Relation of prefrontal cortex dysfunction to working memory and symptoms in schizophrenia. Am J Psychiatry 2001; 158: 1105-13.
8. Bechard-Evans L., Iyer S., Lepage M., Malla A. Investigating cognitive deficits and symptomatology across pre-morbid adjustment patterns in first-episode psychosis. Psychol Med 2010; 40: 749-59.
9. Semiz .B., Ceylan M.E., etin M. (Ed). Elektrokonvlziif tedavi. Araştırma ve klinik uygulamada biyolojik psikiyatri-Şizofreni. 4. baskı 2009; 1.cilt 1269-98.
10. Atagn M.İ., Yıldırım M.S., Canbek . Elektrokonvlziif tedavi: bir gncelleme. Psikiyatride gncel yaklaşımlar 2012; 4: 350-70.
11. Griskova I., Dapsys K., Andruskevicius S., Ruksenas O. Does electroconvulsive therapy (ECT) affect cognitive components of auditory evoked P300? Acta Neurobiol Exp (Wars). 2005; 65 (1): 73-7.
12. Ingram A., Saling M.M., Schweitzer I. Cognitive side effects of brief pulse electroconvulsive therapy: a review. J ECT. 2008 Mar; 24 (1): 3-9.
13. Fraser L.M., O'Carroll R.E., Ebmeier K. The effect of the electroconvulsive therapy on Autobiographical Memory: A systematic Review. J ECT 2008; 24: 10-17.

14. Yüksel N. Dirençli Şizofreni Tedavisi. Şizofreni Dizisi. 2000; 1: 64-71.
15. Soygür H., Alptekin K., Atbaşoğlu E.C., Herken H. Şizofreni ve Diğer Psikotik Bozukluklar. Ankara, Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları, 2007.
16. Soygür H., Cankurtaran SE. Damgalama ve Ruh Sağlığı: tarihsel süreç içinde bir bakış (Ed) Taşkın O., Stigma: Ruhsal hastalıklara yönelik tutumlar ve damgalama, İzmir, Meta Basım, 2007; 41-59.
17. Sadock B.J., Sadock V.A. (Çeviri Editörleri, Aydın H, Bozkurt A). Kaplan Sadock, Klinik Psikiyatri. 2. baskı. Güneş Kitabevi Ltd ti, Ankara, 2005.
18. W.W., Chen C. Epidemiology. In; Lieberman J.A., Stroup T.S., Perkins D.O., eds. The American Psychiatric Publishing textbook of schizophrenia. 1st ed.ed. Washington, DC. American Psychiatric Pub; 2006; 17-37.
19. Jablensky A., Sartorius N., Emberg G., Anker M., Korten A., Cooper J.E., Day R., Bertelsen A. Schizophrenia: manifestations, incidence and course in different cultures. A World Health Organization ten-country study. Psychol Med Monogr Suppl 1992; 20: 1-97.
20. Jablensky A. The epidemiology of Schizophrenia. Current Opinion in Psychiatry, 1993; 6: 43-52.
21. American Psychiatric Association Practice Guidelines for the Treatment of Psychiatric Disorders, Compendium 2000. Washington DC: American Psychiatric Association.
22. Harrison P.J., Owen M.J. Genes for schizophrenia: recent findings and their pathophysiological implications. Lancet 2003; 361: 417-19.
23. Ingraham, L.J. and S.S. Kety. "Adoption studies of schizophrenia." Am J Med Genet 2000; 97 (1): 18-22.
24. Waldo M.C., L.E. Adler, Leonard S., Olincy A., Ross R.G., Harris J.G., Freedman R. "Familial transmission of risk factors in the first-degree relatives of schizophrenic people." Biol Psychiatry 2000; 47 (3): 231-39.
25. Kety S.S. "Schizophrenic illness in the families of schizophrenic adoptees: findings from the Danish national sample." Schizophr Bull 1988; 14 (2): 217-22.
26. Levinson D.F., M.D. Levinson, Segurado R., Lewis C.M. "Genome scan meta-analysis of schizophrenia and bipolar disorder, part I: Methods and power analysis." Am J Hum Genet 2003; 73 (1): 17-33.

27. Levinson D.F., M.D. Levinson, Segurado R., Lewis C.M. "Genome scan meta-analysis of schizophrenia and bipolar disorder, part II: Schizophrenia." *Am J Hum Genet* 2003; 73 (1): 34-48.
28. Levinson, D. F. "Meta-analysis in psychiatric genetics." *Curr. Psychiatry. Rep.* 2005; 7 (2): 143-51.
29. Levitt, J. J., L. Bobrow, Lucia D., Srinivasan P. "A selective review of volumetric and morphometric imaging in schizophrenia." *Curr Top Behav Neurosci* 2010; 4: 243-81.
30. Brown G.G. and W.K. Thompson. "Functional brain imaging in schizophrenia: selected results and methods." *Curr Top Behav Neurosci* 2010; 4: 181-214.
31. Harrison P.J. The neuropathology of schizophrenia. A critical review of the data and their interpretation. *Brain* 1999; 122: 593-624.
32. Kayır H., Uzday T. (Ed). *Psikoz ve Şizofreni Stahl'ın Temel Psikofarmakolojisi*, Stephen M. Stahl 3. baskı 2012 İstanbul medikal yayıncılık 247-325.
33. McGrath, J.J. "Myths and plain truths about schizophrenia epidemiology-- the NAPE lecture 2004." *Acta Psychiatr Scand* 2005; 111 (1): 4-11.
34. McGrath, J.J. and E.S. Susse. "New directions in the epidemiology of schizophrenia." *Med J Aust* 2009; 190 (4 Suppl): 7-9.
35. McGrath, J. J. "Variations in the incidence of schizophrenia: data versus dogma." *Schizophr Bull* 2006; 32 (1): 195-97.
36. Bromet E.J., Dew M.A., Eaton W.W. Epidemiology of Psychosis with Special Reference to Schizophrenia. In: Tsuang MT TM, ed. *Textbook In Psychiatric Epidemiology*. second ed. New Jersey: John Wiley & Sons, Inc.; 2002; 365-87.
37. Van Os J., Hanssen M., Bijl R.V., Vollebergh W. Prevalence of psychotic disorder and community level of psychotic symptoms: an urban-rural comparison. *Arch Gen Psychiatry* 2001; 58 (7): 663-65.
38. Krabbendam L., van Os J. Schizophrenia and urbanicity: a major environmental influence--conditional on genetic risk. *Schizophr Bull* 2005; 31 (4): 795-9.
39. Eaton W., Harrison G. Ethnic disadvantage and schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 2000; 407: 38-43.
40. McGrath J., Saha S., Welham J., El Saadi O., MacCauley C., Chant D. A systematic review of the incidence of schizophrenia: the distribution of rates and the influence of sex, urbanicity, migrant status and methodology. *BMC Med* 2004; 2: 13.

41. Tan Kartal N. Şizofreni Hastalarında İçgörünün Yaşam Niteliği, Depresyon ve Belirti Örüntüsü ile İlişkisi. Uzmanlık tezi. Bakırköy Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul, 2003.
42. Ceylan M.E., Çetin M. Araştırma ve uygulamada biyolojik psikiyatri (1. cilt). 3. baskı, Yerküre Tanıtım ve Yayıncılık Hizmetleri AŞ, İstanbul, 2005.
43. Amerikan Psikiyatri Birliği, DSM-5 Tanı Ölçütleri Başvuru El Kitabı, Köroğlu E.(çeviren), Hekimler Yayın Birliği, Ankara, 2013.
44. World Health Organization (1992) ICD-10 Classification of Mental and Behavioral Disorders. Geneva: World Health Organization (Türkçesi: ICD-10 Ruhsal ve Davranışsal Bozuklukların Sınıflandırılması. Çevirenler: F. Çuhadaroğlu, İ. Kaplan, G. Özgen, M.O. Öztürk, M. Rezaki, B. Uluğ, Ankara: Türkiye Sinir ve Ruh Sağlığı Derneği Yayını, 1993.
45. Altamura A.C., Bobo W.V., Meltzer H.Y. Factors affecting outcome in schizophrenia and their relevance for psychopharmacological treatment. *Int Clin Psychopharmacol* 2007; 2 (5): 249-67.
46. Weiden P.J. EPS profiles: the atypical antipsychotics are not all the same. *J Psychiatr Pract* 2007; 13 (1): 13-24.
47. Yağcıoğlu E.A. Şizofreni Tedavisi ve Antipsikotik İlaçlar. *Türkiye Klinikleri Dahili Tıp Bilimleri Dergisi* 2005; 1: 49-57.
48. Göktaş G. Uzbay T.İ. (Ed). Antipsikotik İlaçlar. Stahl'ın Temel Psikofarmakolojisi, Stephen M. Stahl 3.baskı. İstanbul medikal yayıncılık 2012; 327-451.
49. Lauriello J., Lenroot R., Bustillo J.R. Maximizing the synergy between pharmacotherapy and psychosocial therapies for schizophrenia. *Psychiatr Clin North Am.*2003 Mar; 26 (1): 191-211.
50. Mesulam M.M. Principles of Behavioral and Cognitive Neurology (2nd edition). New York: Oxford University Press. 2000.
51. Rezaei K., Andreasen N.C., Alliger R., Cohen G., Swayze II V., O'Leary D.S. The Neuropsychology of the prefrontal cortex. *Arch. Neurol.*, 1993; 50: 636-42.
52. Fuster J. The Prefrontal Cortex Anatomy, Neuropsychology of the Frontal Lobe, Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins. 1997.
53. Işık E. Depresyonda Bilişsel Bozukluklar ve Tedavi Yaklaşımlarında Yeni Ufuklar; *Güncel Psikiyatri ve Psikonörofarmakoloji Dergisi*. 2015; cilt 5-sayı 1.

54. Benson D.F., Miller B.L., Frontal lobes: Clinical and anatomic aspects. Behavioral Neurology and Neuropsychology. T.E. Feinberg, M.J. Farah,(Ed.) USA: The McGraw-Hill Companies Inc. 1997
55. Andrew Moskowitz and Gerhard Heim Eugen Bleuler's *Dementia Praecox or the Group of Schizophrenias* (1911): A Centenary Appreciation and Reconsideration. Schizophr Bull. 2011 May; 37 (3): 471–479.
56. Ross C.A., Margolis R.L., Reading S.A., Pletnikov M., Coyle J.T. Neurobiology of Schizophrenia. Neuron. 2006 Oct; 52 (1): 139-53.
57. Harvey P.D., Bowie C.R. Cognitive deficits in schizophrenia: early course and treatment. Clin Neurosci 2003; 3: 17–22.
58. Heinrichs Z.W., Zaksanis K.K. Neurocognitive deficit in schizophrenia: a quantitative review of the evidence. Neuropsychology, 1998; 12: 426-45.
59. Gutiérrez-Galve L., C.A.M. Wheeler-Kingshott, Altmann D.R., Price G., Chu E.M., Leeson V.C., Lobo A., Barker G.J., Barnes T.R.E., Joyce E.M., Ron M.A. "Changes in the frontotemporal cortex and cognitive correlates in first-episode psychosis." Biol Psychiatry 2010; 68 (1): 51-60.
60. Çakır S. Şizofreni ve Kognitif Bozukluklar. Klinik Psikiyatri Dergisi 2008; 11 (Ek 1): 9-16.
61. Keefe R.S., Bilder R.M., Harvey P.D., Davis S.M., Palmer B.W., Gold J.M., Meltzer H.Y., Green M.F., Miller D.D., Canive J.M., Adler L.W., Manschreck T.C., Swartz M., Rosenheck R., Perkins D.O., Walker T.M., Stroup T.S., McEvoy J.P., Lieberman J.A. Baseline neurocognitive deficits in the CATIE schizophrenia trial. Neuropsychopharmacology, 2006; 31 (9): 2033-46.
62. Woodward N.D., Purdon S.E., Meltzer H.Y., Zald D.H. A meta-analysis of neuropsychological change to clozapine, olanzapine, quetiapine, and risperidone in schizophrenia. International Journal of Neuropsychopharmacology 2005; 8: 457–72.
63. Barch D.M. "Pharmacological strategies for enhancing cognition in schizophrenia." Curr Top Behav Neurosci 2010; 4: 43-96.
64. Abrams R. Electroconvulsive Therapy. 4th edition. Oxford, Oxford University Press, 2002.
65. Kaplan I.H., Sadock J.B. Kaplan and Sadock Synopsis of Psychiatry Behavioral Sciens/Clinical Psychiatry. Mass Publishing, 2007; 1245-52.

66. Atagun M.İ., Yıldırım M.S., Canbek Ö. Elektrokonvulzif tedavi: bir guncelleme. *Psikiyatride Guncel Yaklasimler* 2012; 4: 350-70.
67. Fink M. The origins of convulsive therapy. *Am J Psychiatry* 1984; 141: 1034-41.
68. Shorter E. The history of ECT: unsolved mysteries. *Psychiatric Times*, 2004; 21: 2.
69. Cerletti U. Old and new information about electroshock. *Am J Psychiatry* 1950; 107: 87-94.
70. Shorter E. *A History of Electroconvulsive Treatment in Mental Illness*. New Brunswick NJ, Rutgers University Press, 2007.
71. Erkoç Ş. Elektrokonvulsif Tedavi. *Popüler Psikiyatri* 2005; 28: 20–22.
72. Calev A., Nigal D., Shapira B., Tubi N., Chazan S., Ben-Yehuda Y., Shella M.A., Yoram B.A., Kugelmass S., Lerer B. Early and long-term effects of ECT and depression on memory and other cognitive functions. *J Nerv Ment Dis* 1991; 179: 526-33.
73. Li B., Suemaru K., Cui R., Kitamura Y., Gomita Y., Araki H. Repeated electroconvulsive stimuli increase brain derived neurotrophic factor in ACTH-treated rats. *Eur J Pharmacol* 2006; 529: 114–21.
74. Evlice Y.E., Tamam L. Elektrokonvulsif Tedavi. Güleç C., Koroğlu E. (Ed.). *Psikiyatri Temel Kitabı*. 2. Baskı Ankara: HYB Basım Yayın 2007: 713-25.
75. Rezaki M. Elektrokonvulsif Tedavinin Etki Mekanizması Üzerine Bulgu ve Görüşler. *Türk Psikiyatri Dergisi*. 1991; 179: 526-33.
76. Eşel E., Kose K., Hacimusalar Y., Ozsoy S., Kula M., Candan Z., Turan T. The effects of electroconvulsive therapy on GABAergic function in major depressive patients. *J ECT* 2008; 24: 224-28.
77. Nobler M.S., Oquendo M.A., Kegeles L.S. Decreased regional brain metabolism after ECT. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 305-08.
78. Fink M. Convulsive therapy: a review of the first 55 years. *J Affect Disord*. 2001 Mar; 63 (1-3): 1-15.
79. Fochtmann L.J. Animal studies of electroconvulsive therapy: foundations for future research. *Psychopharmacol Bull* 1994; 30: 321-444.
80. Duman R.S., Vaidya V.A. Molecular and cellular actions of chronic electroconvulsive seizures. *J ECT* 1998; 14: 181-93.
81. Ishihara K., Sasa M. Mechanism underlying the therapeutic effects of electroconvulsive therapy on depression. *Jpn J Pharmacol* 1999; 80: 185-89.

82. Savitz J., Lucki I., Drevets W.C. 5HT 1A receptor function in major depressive disorder. *Progress in Neurobiology* 2009; 88: 17-31.
83. Palmio J., Huuhka M., Saransaari P., Oja S.S., Peltola J., Leinonen E., Suhonen J., Keranen T. Changes in plasma amino acids after electroconvulsive therapy of depressed patients. *Psychiatry Res* 2005; 137: 183-90.
84. Yatham L.N., Liddle P.F., Lam R.W., Zis A.P., Stoessl A.J., Sossi V., Adam M.J., Ruth T.J. Effect of electroconvulsive therapy on brain 5-HT(2) receptors in major depression. *Br J Psychiatry* 2010; 196: 474-79.
85. Mann J.J. Neurobiological correlates of the antidepressant action of ECT. *J ECT* 1998; 14: 172-80.
86. Stewart C., Jeffery K., Reid I. LTP-like synaptic efficacy changes following electroconvulsive stimulation. *Neuroreport*. 1994 May 9; 5 (9): 1041-44.
87. Bocchio-Chiavetto L., Zanardini R., Bortolomasi M. ECT increases serum BDNF in drug-resistant patients. *Eur Neuropsychopharmacol* 2006; 16: 620-24.
88. Sackeim H.A., Luber B., Moeller J.R.J., Devanand D.P., Nobler M.S. Electrophysiological correlates of the adverse cognitive effects of electroconvulsive therapy. *J ECT*. 2000 Jun; 16 (2): 110-20.
89. Neuhaus A.H., Gallinat J., Bajbouj M., Reischies F.M. Interictal slow-wave focus in left medial temporal lobe during bilateral electroconvulsive therapy. *Neuropsychology*. 2005; 52 (4): 183-89.
90. Sackeim H.A., Luber B., Katzman G.P., Moeller J.R., Prudic J., Devanand D.P., Nobler M.S. The effects of electroconvulsive therapy on quantitative electroencephalograms. Relationship to clinical outcome. *Arch Gen Psychiatry*. 1996; 53 (9): 814-24.
91. Sayar G.H., Özten E., Eryılmaz G., Göğcegöz I., Ceylan M.E. Elektrokonyulsif tedavi üzerine güncel bir gözden geçirme. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar* 2014; 6 (2): 107-25.
92. Cimilli C. EKT'nin alışılmışın dışında kullanım alanları. *Türk Psikiyatri Dergisi* 1994; 5 (4): 279-82.
93. Royal College of Psychiatrists. *The ECT Handbook - The Second Report of the Royal College of Psychiatrists' Special Committee on ECT*. London, 1995.
94. Ohman R., Walinder J., Balldin J., Wallin L., Abrahamsson L. Prolactin response to electroconvulsive therapy. *Lancet* 1976; 2: 936-38.

95. Cronholm B., Ottonson J.O. Experimental studies of the therapeutic action of ECT in endogenous depression: the role of the electrical stimulation and of the seizure studied by variation of stimulus intensity and modification by lidocaine of seizure discharge. *Acta Psychiatr Scand* 1960; 35: 69-101.
96. Zeren T., Tamam L., Evlice Y.. Elektrokonvülsif Terapi (EKT): Bir Genel Değerlendirme Arşiv 2003; 12: 340.
97. Avramov M.N., Husain M.M., White P.F. The comparative effects of methohexital, propofol, and etomidate for electroconvulsive therapy. *Anesth Analg* 1995; 81: 596-02.
98. Folk J.W., Kellner C.H., Beale M.D., Conroy J.M., EDuc T.A. Anesthesia for electroconvulsive therapy: a review. *J ECT* 2000; 16: 157-70.
99. Nobler M.S., Sackeim H.A. Neurobiological correlates of cognitive side effects of electroconvulsive therapy. *J ECT* 2008; 24: 40-45.
100. Bailine S.H., Rifkin A., Kayne E. Comparison of bifrontal and bitemporal ECT for major depression. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 121-23.
101. Tomruk N.B., Kutlar M.T., Mengeş O.O., Canbek O., Soysal H. Elektrokonvülsif Tedavi Klinik Uygulama El Kitabı, 1.Baskı, İstanbul, TC Sağlık Bakanlığı, 2007.
102. Heshe J., Roeder E. Electroconvulsive therapy in Denmark *Brit J Psychiatry* 1976; 128: 241-45.
103. Friedberg J. Shock treatment, brain damage, and memory loss: A neurological perspective. *Am J Psychiatry* 1977; 754: 1010-14.
104. Sackeim H.A. Continuation therapy following ECT: directions for future research. *Psychopharmacol Bull* 1994; 30: 501-21.
105. Prudic J. Elektrokonvülsif Tedavi. Aydın H., Bozkurt A., (Ed). Kaplan&Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry (Türkçe). 8. Baskı Ankara: Güneş Kitabevi 2007; 2. Cilt: 2968-83.
106. American Psychiatric Association: The Practice of Electroconvulsive Therapy: Recommendations for Treatment, Training, and Privileging. 2nd edition. American Psychiatric Association Committee on Electroconvulsive Therapy, Washington DC, 2001.
107. National Institute of Mental Health. NIH Consensus Statement on Electroconvulsive Therapy. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement June 10-12, 1985.

108. Tharyan P., Adams C.E. Electroconvulsive therapy for schizophrenia. *Cochrane Database Syst. Rev* 2005/4; issue 2. Art. No.: CD000076.
109. Thirthally J., Phutane V.H., Muralidharan K., Kumar C.N., Munishwar B., Bassure P., Gangadhar B.N. Does catatonic schizophrenia improve faster with electroconvulsive therapy than other subtypes of schizophrenia? *World J Biol Psychiatry* 2009; 18: 1-6.
110. Puthane V.H., Thirthalli J., Kesavan M., Kumar N.C., Gangadhar B.N. Why do we prescribe ECT to schizophrenia patients? *Indian J. Psychiatry* 2011; 53: 149-51.
111. Hatta K., Miyakawa K., Ota T., Usui C., Nakamura H., Arai H. Maximal response to electroconvulsive therapy for the treatment of catatonic symptoms. *J ECT* 2007; 23: 233-35.
112. Zervas I.M., Theleritis C., Soldatos C.R. Using ECT in schizophrenia: a review from a clinical perspective. *World J Biol Psychiatry* 2012; 13: 96-105.
113. Choi H.D., Kyoung-Keun K., Koo B.H. A case of catatonia and neuroleptic malignant syndrome probably associated with antipsychotic in Korea. *Psychiatry Investig* 2011; 8: 174-77.
114. Ozer F., Meral H., Aydin B., Hanoglu L., Aydemir T., Oral T. Electroconvulsive therapy in drug-induced psychiatric states and neuroleptic malignant syndrome. *J ECT* 2005; 21: 125-27.
115. Muralidharan K., Thimmaiah R., Chakraborty V., Jain S. Bifrontal ECT for drug-induced psychosis in Parkinson's disease. *Indian J Psychiatry* 2011; 53: 156-58.
116. Fall P.A., Ekman R., Granerus A.K. ECT in Parkinson's disease. Changes in motor symptoms, monoamine metabolites and neuropeptides. *J Neural Transm Park Dis Dement Sect* 1995; 10: 129-40.
117. Rami-G.L., Bernardo M., Boget T., Salamero M., Gil-Verona J.A., Jungue C. Subtypes of memory dysfunction associated with electroconvulsive therapy: Characteristics and neurobiological bases involved. *J ECT* 2001; 17: 129-35.
118. Payne N.A., Prudic J. Electroconvulsive therapy: Part I. A perspective on the evolution and current practice of ECT. *J Psychiatr Pract.* 2009 Sep; 15 (5): 346-68.
119. Sackeim H.A., Prudic J., Fuller R., Keilp J., Lavori P.W., Olfson M. The cognitive effects of electroconvulsive therapy in community settings. *Neuropsychopharmacology.* 2007 Jan; 32 (1): 244-54.

120. Fujita A., Nakaaki S., Segawa K., Azuma H., Sato K., Arahata K., Otsuki K., Hori M., Mochida Y., Uchida M., Yamada T., Nakamura C., Akechi T., Furukawa T.A. Memory, attention, and executive functions before and after sine and pulse wave electroconvulsive therapies for treatment-resistant major depression. *J ECT*. 2006 Jun; 22 (2): 107-12.
121. Datto C.J., Levy S., Miler D.S., Katz I.R. Impact of maintenance ECT on concentration and memory. *J ECT*. 2001 Sep; 17 (3): 170-4.
122. Karakaş S. (Ed), İrkeç C., İşeri E., Karakaş H.M., Yüksel N., Arıkan O., Uzbay İ.T., Özgören M. Kognitif Nörobilimler; Şizofrenide Nöropsikolojik Testler. 2008 MN Medikal&Nobel Ankara. 745-69.
123. Karakaş S. Beyin/Kognisyon İlişkisini İncelemede Nöropsikolojik Testler: Dikkat ve Belleğin Ölçülmesi. Tübitak Beyin Dinamiği Multidisipliner Lisans Üstü yaz Okulu: Kognitif Süreçlerde Entegrasyon. Dicle Üniversitesi. Diyarbakır. 1999.
124. Kingma A., La Heij W., Fasotti L., Eling P. Stroop interference and disorders of selective attention. *Neuropsychologia*, 1994; 34: 273-81.
125. Stuss D.T., Benson D.F. Neuropsychological studies of the frontal lobes. *Psychol Bull*. 1984 Jan; 95 (1): 3-28.
126. Yücel M., Pantelis C., Stuart G.W., Wood S.J., Maruff P., Velakoulis D., Pipingas A., Crowe S.F., Tochon-Danguy H.J., Egan G.F. Anterior cingulate activation during Stroop task performance: a PET or MRI coregistration study of individual patients with schizophrenia. *Am. J. Psychiatry*, 2002; 159: 251-54.
127. Carter C.S., Mintun M., Nichols T., Cohen J.D. Anterior cingulate gyrus (150) H₂O PET study during single-trial Stroop task performance. *Am. J. Psychiatry*, 1997; 154: 1670-74.
128. Henik A., Carter C.S., Salo R., Chaderjian M., Kraft L., Nordahl T.H. Attentional control and word inhibition in schizophrenia. *Psychiatry res*. 2002; 110: 137-49.
129. Zangwill O.L. Clinical tests of memory impairment. *Proceedings of Royal Society of Medicine*, 1943; 36: 576-80.
130. Lezak M.D. *Neuropsychological assessment* (3rd edition). New York: Oxford Univ. Pr. 1995.
131. Strauss E., Sherman E.M.S., Spreen O. *A Compendium of Neuropsychological Tests: Administration, Norms, and Commentary*. New York: Oxford University Press. 2006.

132. Andreasen N.C., Olsen S. Negative- positive schizophrenia: definition and validation. *Arch Gen Psychiatry* 1982; 39: 789-94.
133. Erkoç Ş., Arkonaç O., Ataklı C., Özmen E. Pozitif belirtileri değerlendirme ölçeğinin güvenilirliği ve geçerliliği. *Düşünen Adam*. 1991; 2: 20-24.
134. Aydemir Ö., Köroğlu E. Negatif Semptomları Değerlendirme Ölçeği. *Psikiyatride Kullanılan Klinik Ölçekler*. Ankara: Hekimler Yayın Birliği. 2000.
135. Kültür S. ve Mete L. Şizofreni. Güleç C, Köroğlu E, (Ed). *Psikiyatri Temel Kitabı 2. Baskı* Ankara: HYB Basım Yayın 2007: 62-75.
136. Andreasen N.C. Negative symptoms in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 1982; 39: 784-88.
137. Erkoç Ş., Arkonaç O., Ataklı C., Özmen E. Negatif belirtileri değerlendirme ölçeğinin güvenilirliği ve geçerliliği. *Düşünen Adam*. 1991; 2: 16-18.
138. Saykin A.J., Gur R.C., Gur R.E., Mozley P.D., Mozley L.H., Resnick S.M., Kester D.B., Stafiniak P. Neuropsychological function in schizophrenia. Selective impairment in memory and learning. *Arch. Gen Psychiatry* 1991; 48: 619-24.
139. Saykin A.J., Shtasel D.L., Gur R.E., Kester D.B., Mozley L.H., Stafiniak P., Gur R.C. Neuropsychologica deficits in neuroleptic naive patients with first-episode schizophrenia. *Arch. Gen Psychiatry* 1994; 51: 124-31.
140. Sharma T., Antonova L. Cognitive function in schizophrenia. Deficits, functional consequences, and future treatment. *Psychiatr Clin North Am*. 2003 Mar; 26 (1): 25-40.
141. Lencz T., Smith C.W., McLaughlin D., Auther A., Nakayama E., Hovey L., Cornblatt B.A. Generalized and specific neurocognitive deficits in prodromal schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 2006; 59(9): 863-71.
142. Caspi A., Reichenberg A., Weiser M., Rabinowitz J., Kaplan Z., Knobler H., Davidson-Sagi N., Davidson M. Cognitive performance in schizophrenia patients assessed before and following the first psychotic episode, *Schizophr Res*, 2003; 65 (2-3): 87-94.
143. Sitskoorn M.M., Aleman A., Ebisch S.J.H., Appels M.C.M., Kahn R.S. Cognitive deficits in relatives of patients with schizophrenia: a metaanalysis. *Schizophr Res*, 2004; 71 (2-3): 285-95.
144. Friedman J.I., Harvey P.D., Coleman T., Moriarty P.J., Bowie C., Parrella M., White L., Adler D., Davis K.L. Six-year follow-up study of cognitive and

- functional status across the lifespan in schizophrenia: a comparison with Alzheimer's disease and normal aging. *Am J Psychiatry*, 2001; 158(9): 1441-48.
145. Rajji T.K., Ismail Z., Mulsant B.H. Age at onset and cognition in schizophrenia: meta-analysis. *Br J Psychiatry*, 2009; 195 (4): 286-93.
 146. Heaton R.K., Gladsjo J.A., Palmer P.W., Kuch S., Marcotte T.D., Jeste D.V. Stability and course of neuropsychological deficits in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 2001; 58 (1): 24-32.
 147. Rund B.R. A review of longitudinal studies of cognitive functions in schizophrenia patients. *Schizophr Bull*. 1998; 24 (3): 425-35.
 148. William M. Perlstein, Cameron S. Carter, Deanna M. Barch, and James W. Baird University of Pittsburgh School of Medicine, Western Psychiatric Institute and Clinic The Stroop Task and Attention Deficits in Schizophrenia: A Critical Evaluation of Card and Single-Trial Stroop Methodologies. *Neuropsychology* Copyright 1998 by the American Psychological Association, Inc. 1998, Vol. 12, No. 3, 414-25.
 149. Charlotte Laurenson, Philip Gorwood, Manuel Orsat, Jean-Paul Lhuillier, Didier LeGall, Stéphane Richard-Devantoy. Cognitive control and schizophrenia: The greatest reliability of the Stroop task. *Psychiatry Research* 2015; 227: 10–16.
 150. Mackowick K.M., Barr M.S., Wing V.C., Rabin R.A., Ouellet-Plamondon C., George T.P. Neurocognitive end phenotypes in schizophrenia: modulation by nicotinic receptor systems. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 2013; 52: 79–85.
 151. Köksal Alptekin, Yıldız Akvardar, Berna Binnur Kıvırcık Akdede, Kemal Dumlu, Doğan Işık, Ferdane Pirincci, Saida Yahssin, Arzu Kitiş. Is quality of life associated with cognitive impairment in schizophrenia? *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 2005; 29: 239–44.
 152. Davidson M., Galderisi S., Weiser M., Werbeloff N., Fleischhacker W.W., Keefe R.S., Boter H., Keet I.P.M., Prelipceanu D., Rybakowski J.K., Libiger J., Hummer M. Cognitive effects of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: a randomized, open-label clinical trial (EUFEST). *Am J Psychiatry*, 2009; 166 (6): 675-82.
 153. Sergi M.J., Green M.F., Widmark C., Reist C., Erhart S., Braff D.L., Kee K.S., Marder S.R., Mintz J. Social cognition and neurocognition: effects of risperidone, olanzapine, and haloperidol. *Am J Psychiatry*, 2007; 164 (11): 1585-92.

154. Keefe R.S., Bilder R.M., Davis S.M., Harvey P.D., Palmer B.W., Gold J.M., Davis S.M., Meltzer H.Y., Green M.F., Miller D.D., Canive J.M., Adler L.W., Manschreck T.C., Swartz M., Rosenheck R., Perkins D.O., Walker T.M., Stroup T.S., McEvoy J.P., Lieberman J.A. Neurocognitive working group. Neurocognitive effects of antipsychotic medications in patients with chronic schizophrenia in the CATIE trial. *Arch Gen Psychiatry*, 2007; 64 (6): 633-47.
155. Hoff A.L., Sakuma M., Wieneke M., Horon R., Kushner M., DeLisi L.E. Longitudinal neuropsychological follow-up study of patients with first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 1999; 156(9): 1336-41.
156. Hoff A.L., Svetina C., Shields G., Stewart J., DeLisi E. Ten year longitudinal study of neuropsychological functioning subsequent to a first episode of schizophrenia. *Schizophr Res*, 2005; 78(1): 27-34.
157. Albus M., Hubmann W., Mohr F., Hecht S., Hinterberger-Weber P., Seitz N.N., Küchenhoff H. Neurocognitive functioning in patients with first episode schizophrenia: Results of a prospective 5-year follow-up study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 2006; 256 (7): 442-51.
158. Harvey, P.D., Howanitz, E., Parrella, M., White, L., Davidson, M., Mohs, R.C., Hoblyn, J., Davis, K.L. Symptoms, cognitive functioning, and adaptive skills in geriatric patients with life long schizophrenia: a comparison across treatment sites. *American Journal of Psychiatry* 1998; 155: 1080–86.
159. Green, M.F., Kern, R.S., Braff, D.L., Mintz, J. Neurocognitive deficits and functional outcome in schizophrenia: a review measuring the “right stuff” *Schizophrenia Bulletin* 2000; 26: 119–36.
160. René Ernst Nielsen. Unit for Psychiatric Research, Aalborg Psychiatric Hospital, Aarhus University Hospital, Aalborg, Denmark Regional Psychiatric Services West, Central Region, Denmark. Cognition in schizophrenia – a systematic review. *Drug Discovery Today: Therapeutic Strategies*. 2011; 8: 1-2.
161. Özcan Y., Özişik H.I., Ünal S., Özcan M.E. Risperidonun Şizofreninin Pozitif ve Negatif Belirtileri ve Bellek İşlevi Üzerine Etkisi. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni*. 2000; 10 (4): 182-88.
162. Krausz M., Moritz S.H., Naber D., Lambertand M., Andresen B. Neuroleptic-induced extrapyramidal symptoms are accompanied by cognitive dysfunction. *Eur Psychiatry*. 1999; 14 (2): 84-88.

163. Akdede B.B., Alptekin K. Şizofrenide Bilişsel İşlev Bozuklukları ve Antipsikotik Tedavi. *Klinik Psikofarmakoloji*. 2004; 14: 178-84.
164. 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 Suppl*. 1999; 395: 118-28.
165. Janis I.L. Memory loss following electric convulsive treatment. *J Pers* 1948; 17: 29–32.
166. Semkovska M. and McLoughlin D.M. Objective cognitive performance associated with electroconvulsive therapy for depression: a systematic review and meta-analysis. *Biol Psychiatry* 2010; 68: 568–77.
167. Semkovska M., Keane D., Babalola O., McLoughlin D.M. Unilateral brief-pulse electroconvulsive therapy and cognition: effects of electrode placement, stimulus dosage and time. *J Psychiatr Res* 2011; 45: 770–80.
168. Kartalçı Ş., Eşel E., Ozsoy S., Kula M., Turan T. Neurosteroids and Cognitive Functions in Depressed Women. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni*. 2008; 18 (1): 9-21.
169. Eschweiler G.W., Vonthein R., Bode R., Huell M., Conca A., Peters O., Mende-Lechler S., Peters J., Klecha D., Prapotnik M., DiPauli J., Wild B., Plewnia C., Bartels M., Schlotter W. Clinical efficacy and cognitive side effects of bifrontal versus right unilateral electroconvulsive therapy (ECT): A short-term randomised controlled trial in pharmaco-resistant major depression *Journal of Affective Disorders* 2007; 101: 149–57.
170. Roepke S., Luborzewski A., Schindler F., Quante A., Angheliescu I., Heuser I., Bajbouj M. Stimulus pulse-frequency-dependent efficacy and cognitive adverse effects of ultrabrief-pulse electroconvulsive therapy in patients with major depression. *J. ECT* 2011; 27: 109–13.
171. Rami L., Bernardo M., Valdes M., Boget T., Portella M.J., Ferrer J., Salamero M. Absence of additional cognitive impairment in schizophrenia patients during maintenance electroconvulsive therapy. *Schizophr. Bull.* 2004; 30: 185–89.
172. Viswanath B., Harihara S.N., Nahar A., Phutane V.H., Taksal A., Thirthalli J., Gangadhar B.N. Battery for ECT Related Cognitive Deficits (B4ECT-ReCoDe): Development and validation *Asian Journal of Psychiatry* 2013; 6: 243–48.

173. Rami L., Goti J., Ferrer J., Marcos T., Salamero M., Bernardo M. Cognitive functions after only one ECT session: A controlled study. *Psychiatry Research* 2008; 158: 389–94.
174. Censits D.M., Ragland J.D., Gur R.C., Gur R.E. Neuropsychological evidence supporting a neurodevelopmental model of schizophrenia: a longitudinal study. *Schizophr Res.* 1997; 24 (3): 289-98.
175. Buchanan R.W., Strauss M.E., Kirkpatrick B., Holstein C., Breier A., Carpenter W.T. Neuropsychological Impairments in Deficit –Nondeficit Forms of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1994; 51: 804-11.
176. Stirling J., White C., Lewis S., Hopkins R., Tantam D., Huddy A., Montague L. Neurocognitive function and outcome in first-episode schizophrenia: a 10-year follow-up of an epidemiological cohort. *Schizophr Res*, 2003; 65 (2): 75-86.
177. Nieuwenstein M.R., Aleman A., DeHaan E.H. Relationship between symptom dimensions and neurocognitive functioning in schizophrenia: a meta- analysis of WCST and CPT studies. Wisconsin Card Sorting Test. Continuous Performance Test. *J. Psychiatr. Res.* 2001; 35: 119–125.
178. Dibben C.R., Rice C., Laws K., McKenna P.J. Is executive impairment associated with schizophrenic syndromes? A meta-analysis. *Psychol. Med.* 2009; 39: 381–392.
179. Dominguez G., Viechtbauer W., Simons C.J., Van Os J., Krabbendam L. Are psychotic psychopathology and neurocognition orthogonal? A systematic review of their associations. *Psychol. Bull.* 2009; 135: 157–171.
180. Ventura J., Helleman G.S., Thames A.D., Koellner V., Nuechterlein K.H. Symptoms as mediators of the relationship between neurocognition and functional outcome in schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophr. Res.* 2009; 113: 189–199.
181. Bagny A., Dompablo M., Santabarbara J., Moreno-Ortega M., Lobo A., Jimenez-Arriero M.A., Palomo T., Rodriguez-Jimenez R. Are negative symptoms really related to cognition in schizophrenia? *Psychiatry Research* 2015; 230: 377–382.
182. O’Leary D.S., Flaum M., Kesler M.L., Flashman L.A., Arndt S., Andreasen N.C. Cognitive correlates of the negative, disorganized, and psychotic symptom dimensions of schizophrenia. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 2000; 12: 4–15.
183. Moritz S., Andresen B., Jacobsen D., Mersmann K., Wilke U., Lambert M., Naber D., Krausz M. Neuropsychological correlates of schizophrenic syndromes in patients treated with atypical neuroleptics. *Eur. Psychiatry* 2001; 16: 354–361.

184. Brazo P., Marie R.M., Halbecq I., Benali K., Segard L., Delamillieure P., Langlois-Thery S., VanDerElst A., Thibaut F., Petit M., Dollfus S. Cognitive patterns in subtypes of schizophrenia. *Eur. Psychiatry* 2002; 17: 155–162.
185. Sanfilippo M., Lafargue T., Rusinek H., Arena L., Loneragan C., Lantin A., Rotrosen J., Wolkin A. Cognitive performance in schizophrenia: relationship to regional brain volumes and psychiatric symptoms. *Psychiatry Res.* 2002; 116: 1–23.
186. Ihara H., Berrios G.E., McKenna P.J. The association between negative and dysexecutive syndromes in schizophrenia: a cross-cultural study. *Behav. Neurol.* 2003; 14: 63–74.
187. Heydebrand G., Weiser M., Rabinowitz J., Hoff A.L., DeLisi L.E., Csernansky J.G. Correlates of cognitive deficits in first episode schizophrenia. *Schizophr. Res.* 2004; 68: 1–9.
188. Bozikas V.P., Kosmidis M.H., Kioperlidou K., Karavatos A. Relationship between psychopathology and cognitive functioning in schizophrenia. *Compr. Psychiatry* 2004; 45: 392–400.
189. Daban C., Amado I., Bayle F., Gut A., Willard D., Bourdel M.C., Loo H., Olie, J.P., Millet B., Krebs M.O., Poirier M.F. Correlation between clinical syndromes and neuropsychological tasks in unmedicated patients with recent onset schizophrenia. *Psychiatry Res.* 2002; 113: 83–92.
190. Minzenberg M.J., Poole J.H., Vinogradov S., Shenaut G.K., Ober B.A. Slowed lexical Access is uniquely associated with positive and disorganised symptoms in schizophrenia. *Cogn. Neuropsychiatry* 2003; 8: 107–127.
191. Lucas S., Fitzgerald D., RedobladoHodge M.A., Anderson J., Sanbrook M., Harris A., Brennan J. Neuropsychological correlates of symptom profiles in first episode schizophrenia. *Schizophr. Res.* 2004; 71: 323–330.
192. Rund B.R., Melle I., Friis S., Larsen T.K., Midboe L.J., Opjordsmoen S., Simonsen E., Vaglum P., McGlashan T. Neurocognitive dysfunction in first-episode psychosis: correlates with symptoms, premorbid adjustment, and duration of untreated psychosis. *Am. J. Psychiatry* 2004; 161: 466–472.
193. Moore D.J., Palmer B.W., Jeste D.V. Use of the mini-mental state exam in middle-aged and older outpatients with schizophrenia: cognitive impairment and its associations. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2004; 12 (4): 412-419.

194. Baxter R.D, Liddle P.F. Neuropsychological deficits associated with schizophrenic syndromes. *Schizophr Res.* 1998; 30 (3): 239-249.
195. Phutane V.H., Thirthalli J., Muralidharan K., Kumar C.N., Kumar J.K., Gangadhar B.N. Double-blind randomized controlled study showing symptomatic and cognitive superiority of bifrontal over bitemporal electrode placement during electroconvulsive therapy for schizophrenia. *Brain Stimulation*, 2012. <http://dx.doi.org/10.1016/j.brs.2012.04.002>.

EKLER

EK.1

SOSYODEMOGRAFİK VERİ FORMU

Hastanın adı soyadı :
Cinsiyeti :
Hastanın yaşı :
Eğitim düzeyi :
Sigara kullanımı :
Hastalığın başlangıç yaşı :
Hastalık süresi (ay) :
Ailede psikoz öyküsü :
Epizod sayısı :
Aldığı ilaçlar :

EK.2

STROOP TESTİ

STROOP TESTİ

Siyah / Beyaz Okuma:

YEŞİL KIRMIZI YEŞİL MAVİ MAVİ KIRMIZI YEŞİL KIRMIZI MAVİ KIRMIZI
KIRMIZI MAVİ KIRMIZI YEŞİL MAVİ KIRMIZI YEŞİL MAVİ KIRMIZI MAVİ
KIRMIZI YEŞİL MAVİ KIRMIZI YEŞİL KIRMIZI MAVİ YEŞİL MAVİ YEŞİL
KIRMIZI MAVİ KIRMIZI YEŞİL MAVİ KIRMIZI YEŞİL MAVİ KIRMIZI MAVİ
MAVİ YEŞİL KIRMIZI KIRMIZI MAVİ YEŞİL KIRMIZI MAVİ KIRMIZI YEŞİL
YEŞİL KIRMIZI MAVİ YEŞİL KIRMIZI MAVİ KIRMIZI MAVİ YEŞİL MAVİ

Süre :

Kare rengi Söyleme :

KIRMIZI YEŞİL MAVİ YEŞİL KIRMIZI MAVİ MAVİ YEŞİL KIRMIZI YEŞİL
KIRMIZI MAVİ YEŞİL KIRMIZI MAVİ KIRMIZI YEŞİL YEŞİL MAVİ MAVİ
KIRMIZI MAVİ YEŞİL MAVİ KIRMIZI YEŞİL KIRMIZI MAVİ YEŞİL KIRMIZI
KIRMIZI YEŞİL MAVİ KIRMIZI YEŞİL KIRMIZI MAVİ YEŞİL KIRMIZI YEŞİL
YEŞİL KIRMIZI MAVİ YEŞİL MAVİ YEŞİL KIRMIZI MAVİ MAVİ KIRMIZI
KIRMIZI YEŞİL MAVİ YEŞİL KIRMIZI YEŞİL MAVİ KIRMIZI MAVİ YEŞİL

Süre :

Renkli Kelimeleri Okuma :

KIRMIZI YEŞİL MAVİ YEŞİL KIRMIZI MAVİ MAVİ YEŞİL KIRMIZI YEŞİL
KIRMIZI MAVİ YEŞİL KIRMIZI MAVİ KIRMIZI YEŞİL YEŞİL MAVİ MAVİ
KIRMIZI MAVİ YEŞİL MAVİ KIRMIZI YEŞİL KIRMIZI MAVİ YEŞİL KIRMIZI
KIRMIZI YEŞİL MAVİ KIRMIZI YEŞİL KIRMIZI MAVİ YEŞİL KIRMIZI YEŞİL
YEŞİL KIRMIZI MAVİ YEŞİL MAVİ YEŞİL KIRMIZI MAVİ MAVİ KIRMIZI
KIRMIZI YEŞİL MAVİ YEŞİL KIRMIZI YEŞİL MAVİ KIRMIZI MAVİ YEŞİL

Süre :

Renkli Kelimelerin Rengini Söyleme :

MAVİ KIRMIZI YEŞİL KIRMIZIMAVİ YEŞİL KIRMIZIMAVİ YEŞİL KIRMIZI
MAVİ YEŞİL MAVİ MAVİ KIRMIZI YEŞİL KIRMIZI MAVİ YEŞİL KIRMIZI
YEŞİL KIRMIZI MAVİ YEŞİL MAVİ KIRMIZI YEŞİL KIRMIZI MAVİ YEŞİL
MAVİ KIRMIZI YEŞİL MAVİ KIRMIZI YEŞİL KIRMIZI MAVİ YEŞİL KIRMIZI
MAVİ YEŞİL KIRMIZI MAVİ KIRMIZI MAVİ YEŞİL KIRMIZI YEŞİL MAVİ
MAVİ KIRMIZI YEŞİL MAVİ YEŞİL KIRMIZI YEŞİL MAVİ YEŞİL MAVİ

Süre :

Yanlış :

Spontan Düzeltme :

Süre Farkı :

Açıklama :

KIRMIZIYEŞİLMAVİYEŞİLKIRMIZIMAVİ MAVİ YEŞİLKIRMIZI YEŞİL

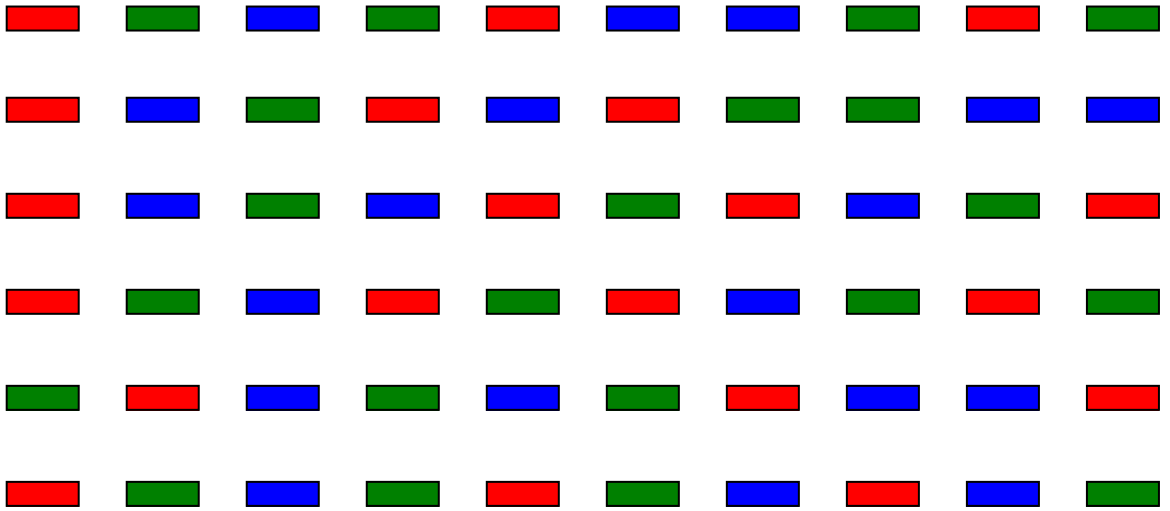
KIRMIZI MAVİYEŞİL KIRMIZIMAVİKIRMIZI YEŞİLYEŞİLMAVİMAVİ

KIRMIZIMAVİ YEŞİLMAVİKIRMIZIYEŞİLKIRMIZI MAVİYEŞİLKIRMIZI

KIRMIZIYEŞİLMAVİ KIRMIZIYEŞİLKIRMIZIMAVİYEŞİLKIRMIZI YEŞİL

YEŞİLKIRMIZIMAVİYEŞİLMAVİYEŞİLKIRMIZIMAVİ MAVİKIRMIZI

KIRMIZIYEŞİLMAVİ YEŞİLKIRMIZIYEŞİLMAVİKIRMIZIMAVİ YEŞİL



EK.3

SAYI DİZİSİ TESTİ

İleri Sayı Menzili:

“Şimdi size bazı sayılar söyleyeceğim. Ben bu sayıları söyleyip bitirdikten sonra aynı sayıları, aynı sırayla sizin bana söylemenizi istiyorum. Dikkatle dinleyin ve ben söyleyip bitirdikten sonra aynısını siz bana söyleyin.”

(Her bir grubun her ikisinde birden başarısız oluncaya kadar devam edin)

6439	42731	619473 5917423	58192647
7286	75836	392487 4179386	38295174

Puan: Doğru tekrarlayabildiği rakam sayısı MAKSİMUM PUAN: 8

Geri Sayı Menzili:

“Şimdi de bunun tersini yapacağız. Yan siz benim son söylediğim sayıdan başlayıp başa doğru sırayla tekrar edeceksiniz. Mesela ben size 1, 5, 9 dersem, siz sondan başlayıp 9, 5, 1 diye geriye doğru tekrar edeceksiniz.”

(Hasta ilk grubun ikisinde birden başarısız olursa ikili bir grup söyleyin ve bunu iki kere yapın. Birini başarırsa iki puan verin.)

283	3729	15286	539418	8129365
415	4968	61843	724856	4739128

MAKSİMUM PUAN: 7

EK.4

POZİTİF SEMPTOMLARI DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ

Adı, Soyadı:	Tarih:				
Teşhis:					
Yaşı, Cinsiyeti:	Skor:				
VARSANILAR					
1.İşitme Varsanıları					
2.Yorumlayıcı Sesler					
3.Aralarında Konuşulan Sesler					
4.Somatik ve TaktilVarsanılar					
5.Koku Varsanıları					
6.Görme Varsanıları					
7.Global Olarak Varsanılar					
HEZEYANLAR					
8.Kötülük Görme Hezeyanları					
9.Kıskançlık Hezeyanları					
10.Suçluluk ve Günahkarlık Hezeyanları					
11.Büyüklik Hezeyanları					
12.Dinsel Hezeyanlar					
13.Somatik Hezeyanlar					
14.Alınma Hezeyanları					
15.Kontrol Edilme Hezeyanları					
16.Düşünce Okuma Hezeyanları					
17.Düşünce Yayınlaması					
18.Düşünce Sokulması					
19.Düşünce Çekilmesi					
20.Global Olarak Hezeyanlar					
GARİP DAVRANIŞ					
21.Giyim ve Görünüş					
22.Sosyal ve Cinsel Davranış					
23.Saldırgan ve Taşkın Davranış					

24.Tekrarlayıcı veya Stereotipik Davranış				
25.Global Olarak Garip Davranış				
POZİTİF FORMAL DÜŞÜNCE				
26.Düşüncenin Raydan Çıkması				
27.Teğetleme				
28.Dikişsizlik				
29.Mantıkdışılık				
30.Çevresel Konuşma				
31.Basınçlı Konuşma				
32.Çelinebilir Konuşma				
33.Ses Çağırışım				
34.Global Olarak Formal Düşünce Bozukluğu				

0=YOK 1=ŞÜPHELİ 2=HAFİF 3=ORTA 4=BELİRGİN 5=ŞİDDETLİ

EK.5**NEGATİF SEMPTOMLARI DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ**

Adı, Soyadı:	Tarih:				
Yaşı, Cinsiyeti:					
Teşhis:	Toplam Skor:				
AFEKTİF DÜZLEŞME VEYA KÖRLEŞME					
1.Değişmeyen Yüz İfadesi					
2.Azalmış Kendiliğinden Hareketler					
3.Anlamlı Jestlerin Yokluğu					
4.Affektif Yanıtsızlık					
5.Sesteki Esnekliğin Yokluğu					
6.Global Olarak Affektif Düzleşme					
ALOGİA					
7.Konuşma Yoksulluğu					
8.Konuşma İçeriğinin Yoksulluğu					
9.Blokaj					
10.Yanıt Verme Süresinin Azalması					
11. Global Olarak Alogia					
İSTEKSİZLİK-APATİ					
12.Üst Baş Özeni ve Temizlik					
13.İş ve Okulda Sebatsızlık					
14.Fizik Enerjinin Azalması					
15.Global Olarak Apati					
ANHEDONİ-ASOSYALLİK					
16.Yaratıcı İlgi ve Etkinlikler					
17.Cinsel Etkinlik					
18.Yakınlık ve Dostluk Kurma Yeteneği					
19.Arkadaş ve Akranlar ile İlişkiler					
20.Global Olarak Anhedoni					
DİKKAT					
21.Sosyal Dikkatsizlik					
22.Testler Esnasında Dikkatsizlik					
23.Global Olarak Dikkat					

0=YOK 1=ŞÜPHELİ 2=HAFİF 3=ORTA 4=BELİRGİN 5=ŞİDDETLİ