

Şizofreni Hastalarında Psikotik Belirtilerdeki Düzelmelerin Dikkat ve Bellek İşlevleri Üzerine Yansıması

Reflection of Symptomatic Improvement in Attention and Memory Functions in Patients with Schizophrenia

Duygu Yiğittürk¹, Burhanettin Kaya², Süheyla Ünal³

¹Uzm. Dr., Eskişehir Devlet Hastanesi, Psikiyatri, Eskişehir

²Doç. Dr., Özel Terapi Tıp Merkezi, Antalya

³Prof. Dr., İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri AD, Malatya

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada şizofreni hastalarında psikotik belirtilerin alevlenme döneminde dikkat ve bellek işlevlerde gözlenen bozulmanın, belirtilerdeki gerilemeye paralel olarak düzelmeye göstereceği hipotezi test edilmiştir. **Gereç ve Yöntem:** Araştırmanın verileri Kasım 2003-Ocak 2005 tarihleri arasında İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Turgut Özal Tıp Merkezinde toplanmıştır. Psikiyatri servisi ve polikliniğinde ayaktan ve/veya yatarak takip ve tedavi edilmekte olan, DSM-IV tanı ölçütlerine göre şizofreni bozukluğu tanısı alan ve tümü antipsikotik ilaç kullanmakta olan, 18-50 yaşları arasında 27 hasta çalışmaya alınmıştır. Hastalara belirtilerin alevli olduğu dönemde Kısa Psikiyatrik Değerlendirme Ölçeği (BPRS), Pozitif Semptomları Değerlendirme Ölçeği (SAPS), Negatif Semptomları Değerlendirme Ölçeği (SANS), Yan Etki Derecelendirme Ölçeği (UKU) uygulanmış, aynı gün Wechsler Bellek Ölçeği (WMS-R), Stroop testi ve Sözel Bellek Süreçleri Testi (SBST) yapılmıştır. Aynı uygulama hastaların belirtileri belirgin derecede gerilediğinde (BPRS puanlarında en az %50 azalma olduğunda) tekrarlanmıştır. İki dönemde uygulanan testler Wilcoxon Signed Ranks Test ile karşılaştırılmıştır. **Bulgular:** Hastalığın belirtilerinin yatıştığı dönemde WMS-R testinde kişisel aktüel bilgi, yönelim, konsantrasyon, mantıksal bellek ve dikkat puanları ile SBST de uzun ve kısa süreli bellek puanları alevli dönemdekine göre anlamlı düzeyde daha yüksek; tüm Stroop alt test puanları daha düşük bulunmuştur. **Sonuç:** Şizofreni bozukluğunda belirtilerin arttığı dönemde gözlenen dikkat ve bellek işlevlerindeki bozulma, belirtilerin yatışması ile geriye dönebilmektedir. Bu gözlem şizofreni hastalarındaki bilişsel yıkımın azalması açısından alevlenmelerin önlenmesinin önemini ortaya koymaktadır.

Anahtar Sözcükler: Şizofreni, dikkat, bellek, pozitif belirtiler, negatif belirtiler

(*Klinik Psikiyatri* 2017;20:19-29)

DOI: 10.5505/kpd.2017.21939

SUMMARY

Objective: In this study, we proposed that if schizophrenic symptoms will decrease with drug treatment, it would be improvement in attention and memory functions. **Method:** This research has been done in Inonu University Turgut Ozal Medicine Center Psychiatry Clinic between 2003- 2005. We included 27 patients whose ages ranged between 18-50 and who were inpatients and/or outpatients of Psychiatry Clinic, treated with the diagnosis of schizophrenia according to DSM-IV diagnosis criteria. During their acute periods Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS), Positive Symptoms Rating Scale (SAPS), Negative Symptoms Rating Scale (SANS) and UKU Side Affect Assessment Inquiry were applied to patients and, at the same day they were also given Wechsler Memory Scale (WMS-R), Stroop Test and a Verbal Test of Memory Process (SBST). Same procedures were repeated when their symptoms improvement (when their BPRS scores were reduced at least %50). By using Wilcoxon Signed Ranks Test, we compared psychometric measures that were performed in patients in two periods. **Results:** When the results of neuropsychological tests in the acute and symptom resolution periods were compared, in WMS-R test; personal and current information task, orientation, concentration, logical memory and attention scores, in SBST; long and short period memory scores were found significantly higher, and all Stroop subtest scores were found significantly lower in the response to treatment. **Conclusion:** In our study, we found that schizophrenia patients have better attention and memory functions when positive and negative symptoms were regressed. This observation supports the importance of prevention of exacerbations in terms of reduction cognitive deteriorations in patients with schizophrenia.

Key Words: Schizophrenia, attention, memory, positive symptoms, negative symptoms

GİRİŞ

Son yıllarda şizofrenide klinik belirtilerle bilişsel işlevler arasında belirgin bir ilişki olduğunu bildiren yayınlar giderek artmaktadır (1,2,3,4,5,6,7). Birçok çalışmada hastalığın seyri sırasında özellikle dikkat, bellek ve yönetici işlevlerde farklı düzeylerde bozukluk olabileceği belirtilmektedir (8,9,10). Şizofreni hastalığının gelişmesinde ve yıkıcı seyretmesinde temel rol oynayan nörogelişimsel ve nörodejeneratif süreçler, özellikle dikkat ve geçici bellek depolama sistemlerinin işlevlerini yerine getirmesini engelleyerek davranışa rehber olacak kısa süreli bellek izlerini kullanma yetisini bozabilmektedir (11,12). Şizofreni hastalarında duysal-motor kapılama, dikkat kaydırma, tepki baskılama, uzaysal ipuçlarını değerlendirme ve sinyal tarama gibi çeşitli dikkat bozuklukları bildirilmiştir. Seçici dikkatteki sorunlar nedeniyle öngörücü olmayan, ilgisiz uyarılarla bağlantılar oluşmasının şizofrenide pozitif belirtilerin gelişmesi ile yakından ilişkili olduğu ileri sürülmektedir (12).

Birçok çalışmada, şizofreni hastalarında çalışma belleği (ÇB, working memory) işlevlerinde bozukluk tanımlanmıştır (13,14,15,16) ve bu bozukluğun antipsikotik ve antikolinergik tedavi ile açıklanamayacağı belirtilmektedir (17). Bilişsel yetenekler için gerekli olan bilgileri geçici olarak depolayan, gerektiğinde çok hızlı bir şekilde bu bilgilere ulaşan, depolama ve işleme faaliyetlerini kendi içinde değiştirebilen sınırlı kapasiteli bir işlemci olarak tanımlanan çalışma belleği (ÇB), problem çözme, hesaplama, kavrama gibi birçok yönetici işlevden sorumludur (18). Byer (3) yaptığı çalışmada şizofreni hastalarında dezorganizasyon belirtilerini, çalışma belleği, dikkatin sürdürülmesi, dürtülerin baskılanması ve emosyonların tanınması ile ilişkili bulmuştur.

Dikkat ve kısa süreli bellek süreçleriyle yakından ilişkili olan çalışma belleğindeki bozulmanın şizofrenideki bilgi işleme süreçlerinde önemli rol oynayan endofenotipik bir belirteç olduğu ileri sürülmektedir (19,20,21,22). Bilgi işleme süreçlerindeki bu endofenotipik bozukluğun, zaman içinde yönetici işlevlerin diğer bileşenlerinde de belirgin bozulmaya yol açarak negatif ve pozitif

belirtileri ortaya çıkarabileceği öne sürülmektedir (23).

Şizofreni belirtilerinin alevlenmesiyle dikkat ve kısa süreli bellek işlevlerinde bozulma olması da, bilişsel işlevler ile şizofreni belirtileri arasında karşılıklı bir ilişkinin olduğunu düşündürmektedir. Şizofrenide endofenotip olarak düşünülen çalışma belleğindeki bazı öncül ve kalıcı işlev bozukluklarının yanı sıra, belirtilerin şiddetlenmesiyle bilgi işleme süreçlerinde ek zorlukların ortaya çıkabileceği, belirtilerde düzelme sağlanmasıyla dikkat ve bellek işlevlerinde kısmen düzelme olacağı beklenebilir. Psikotik belirtiler azalsa da bilişsel bozuklukların aynı şekilde devam edeceğini bildiren yayınlar (24,25,26,27,28) bulunmakla beraber, giderek artan sayıdaki yayın belirtilerdeki iyileşmeyle birlikte dikkat ve bellekte düzelme olduğunu, bunun da işlevselliğe olumlu yansıdığını bildirmektedir (7,29,30,31,32,33). Bu çalışmalarda ki çelişkili sonuçlardan yola çıkarak, bu çalışma ile psikotik belirtilerin şiddetli olduğu dönemde belirginleşen dikkat ve bellek bozukluklarının, belirtilerin düzelmesi ile kısmen geri döneceği hipotezini test etmeyi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırmanın verileri, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul onayı alındıktan sonra 2003-2005 yılları arasında iki yıllık bir sürede elde edilmiştir. Psikiyatri servisi ve polikliniğinde ayakta ve/veya yatarak tedavi edilmekte ve izlenmekte olan, DSM-IV tanı ölçütlerine göre şizofreni tanısı konan, 18-50 yaşları arasında, tümü antipsikotik ilaç kullanmakta olan ardışık 30 hasta çalışmaya alınmıştır. İlköğretimden daha düşük eğitimi olanlar, bilişsel işlevlerini etkileyebilen herhangi nörolojik-tıbbi hastalığı bulunan, zeka geriliği, alkol ve/veya madde kötüye kullanımı/bağımlılığı öyküsü, şizofreni dışında başka psikiyatrik hastalığı ve ciddi kafa travma öyküsü olan bireyler çalışma kapsamı dışında tutulmuştur.

Veri toplama araçları, bilgilendirilmiş onam alındıktan sonra hastalar ile yüz yüze görüşerek uygulanmıştır. Çalışmayı yapan hekim tarafından, Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Kılavuzu (DSM-IV) (34) tanı ölçütleri kullanılarak yarı

yapılandırılmış bir görüşme yapılmış, şizofreni tanısı konan ve ağırlıklı olarak atipik antipsikotiklerle tedavi edilen hastalara tek bir oturumda Kısa Psikiyatrik Değerlendirme Ölçeği (BPRS), Pozitif Semptomları Değerlendirme Ölçeği (SAPS), Negatif Semptomları Değerlendirme Ölçeği (SANS), Yan Etki Derecelendirme Ölçeği (UKU) uygulanmıştır. Aynı hekim tarafından hastalara Wechsler Bellek Ölçeği (WMS-R), Stroop testi ve Sözel Bellek Süreçleri Testi (SBST) yapılmıştır. Hastalara 15 gün aralıklarla BPRS, SANS, SAPS ve UKU uygulanmıştır. BPRS puanlarında en az %50 azalma olduğunda nöropsikolojik testler yinelenmiştir. Hastaların belirtilerinde bu düzeydeki gerileme için geçen ortalama süre 86 ± 14 gündür.

Wechsler Bellek Ölçeği Geliştirilmiş Formu (WMS-R): Bu test dikkat, oryantasyon, anlık sözel ve görsel bellek, öğrenme etkinliği, gecikmeli hatırlama ve tanımayı ölçen alt testleri içermektedir (35). Ülkemizdeki standardizasyonu BİLNOT Bataryası kapsamında yapılmıştır (36).

Stroop Testi: Stroop (37) tarafından geliştirilen test, bireyin değişen gereksinimlerine uyum sağlamak için algı kümesini ne ölçüde hızla değiştirebildiğini ve alışlagelen yanıtları baskılayarak, yerine alışılmamış yanıtları ne ölçüde verebildiğini ölçmektedir. Stroop-1 bilgi işlem hızını, Stroop-2 algı hedefini değiştirmeyi, Stroop-3 otomatik süreçlerin bozucu etkisini, Stroop-4 ise dikkat edilen uyarıcılar ile edilmeyenlerin paralel işlemlerini değerlendirmektedir. Stroop Testinin standardizasyonu BİLNOT Bataryası kapsamında yapılmıştır (36).

Sözel Bellek Süreçleri Testi (SBST): Öktem (38) tarafından geliştirilen test ile öğrenme, anlık bellek, kısa süreli bellek ve uzun süreli bellek gibi bilişsel işlevler değerlendirilmektedir.

Pozitif Semptomları Değerlendirme Ölçeği: İlk olarak Andreasen ve Olsen (39) tarafından geliştirilen ölçek, şizofrenide pozitif belirtilerin düzeyini, dağılımını ve şiddet değişimini değerlendirmektedir. Erkoç ve arkadaşları (40) tarafından ülkemizde geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır.

Negatif Semptomları Değerlendirme Ölçeği: İlk olarak Andreasen (41) tarafından geliştirilen ölçek, şizofrenide negatif belirtilerin düzeyini, dağılımını ve şiddet değişimini değerlendirmektedir. Ülkemizde geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Erkoç ve arkadaşları (42) yapmıştır.

Kısa Psikiyatrik Değerlendirme Ölçeği: Overall ve Gorham (43) tarafından geliştirilen ölçek, psikotik ve bazı depresif belirtilerin şiddetini belirlemek için kullanılmaktadır. Soykan (44) tarafından ülkemizde güvenilirlik çalışması yapılmıştır.

Yan Etki Derecelendirme Ölçeği (UKU): Bu ölçek Lingjaerde ve arkadaşları (45) tarafından, terapötik dozlarda kullanılan psikotrop ilaçlara bağlı ortaya çıkan klinik yan etkileri değerlendirmek amacıyla geliştirilmiştir.

İstatistik: İstatistiksel değerlendirmede örneklem küçüklüğü ve bazı verilerin normal dağılıma uymaması nedeniyle parametrik olmayan testler kullanıldı. Hastaların belirtilerinin alevli olduğu ve gerilediği dönemlerde psikometrik ölçümlerdeki değişim Wilcoxon Signed Ranks Testi ile, bağımsız gruplar arasındaki farklar Mann Whitney-U testi ile analiz edildi. Klinik değişkenler ile nöropsikolojik test puanları arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi için Spearman korelasyon analizi uygulandı. $P < 0.05$ olan sonuçlar istatistiksel açıdan anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 30 hastadan, izlem sürecinde tanısı değişen üçü çalışmadan çıkarıldı. Hasta grubunun yaş aralığı 18-44, yaş ortalaması 28.85 (SD:8.63) idi. Hastaların %63.0'ü (n=17) erkek ve %37.0'si (n=10) kadındı. Hastaların 19'u bekâr (%70,4), 6'sı evli (%22,2), 2'si (%7,4) ayrı-boşanmış ya da duldu. Hastaların 11'i (%47) ilköğretim düzeyinde, 16'sı (%59,3'ü) lise ve üstü düzeyinde eğitim almıştı. Çalışmaya alınan hastaların 20'si (%74,1) sigara kullanırken, 7'si (%25,9) sigara kullanmıyordu.

Hastaların ortalama yaş, hastalık süresi, hastanede yatış süresi, yatış sayısı, akut alevlenme ve tedaviye

yanıt dönemlerinde kullandıkları antipsikotiklerin klorpromazine eşit dozları ve biperiden dozları Tablo 1'de sunulmuştur.

Hastaların belirti düzeylerinin yüksek ve düşük olduğu dönemlerdeki psikometrik ölçümleri karşılaştırıldığında görsel anımsama dışındaki alt testlerde anlamlı fark saptanmıştır. (Tablo 2).

Yapılan univariate analizlerde cinsiyet, eğitim, yaş gibi tanımlayıcı faktörler ile psikometrik ölçüm ortalamaları arasında istatistiksel bir fark saptanmamıştır. Hastalık süresi, iki test arasında geçen süre ve ilaç dozları ile psikometrik ölçümler arasındaki korelasyon analizlerinde ise; hem alevlenme hem de iyileşme dönemlerinde sadece bir kaç değişken arasında zayıf düzeyde ilişki saptanmıştır. Akut alevlenme döneminde SANS ve konsantrasyon arasında ($r=.38$), BPRS ve konsantrasyon arasında ($r=.37$), BPRS ile Stroop 2 ($r=.45$) ile BPRS ile Stroop 4 arasında ($r=.47$) ilişki saptanmıştır. İyileşme döneminde belirti şiddetleri ile dikkat ve bellek değişkenleri arasında bir ilişki bulunmamıştır (Tablo 3). Örneklem sayısının küçük olması buna neden oluyordur olabilir.

TARTIŞMA

Çalışmamız sonucunda hastalığın belirtilerinin gerilemesiyle birlikte dikkat ve bellek işlevlerini yansıtan WMS-R, SBST puanlarında anlamlı düzeyde artma, Stroop değerlerinde istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde azalma saptanmış olması hipotezimizi doğrulayıcı niteliktedir. Literatürde belirtilerdeki düzelme ile dikkat ve bellek bozuklukları arasındaki ilişkinin araştırıldığı izlem çalışmaları farklı sonuçlar bildirmektedir. Bizim saptadığımız bulguları destekleyen çalışmalar (7,30,46,47,48) olduğu kadar, desteklemeyen çalışmalar da (49,50) bulunmaktadır. Bu farklılıklar büyük ölçüde hastalardaki birçok karıştırıcı faktörün varlığıyla (yaş, eğitim, cinsiyet, zeka düzeyi, sosyoekonomik düzey, kullanılan ilaçlar, hastalık süresi, aile öyküsü vs gibi) ilişkili olabilir. Moustafa ve ark. (51) literatürdeki bu çelişkili sonuçların daha çok pozitif ve negatif belirtilerin şiddeti ile ilaç kullanım durumu ve kullanılan ilaçlarla açıklanabileceğini ileri sürmektedirler. Ancak farklı antipsikotiklerle (52) ya da EKT tedavisinden sonra dikkat üzerine olumlu etkinin görülmesi (53), uygulanan tedavi sürecinden bağımsız olarak şizofreni belirtilerindeki gerilemenin bilişsel işlevler üzerine yansıdığını düşündürmektedir. Hofer ve ark. (33) semptomatik remisyondaki hastaların sözel akıcılık, uyanıklılık ve görsel vijilans düzeylerinin daha iyi olduğunu

Tablo 1. Hastaların klinik ve demografik verileri

n=27	Ortalama	Std. Sapma	Min-Maks
Yaş	28,85	8,64	18 - 44
Hastalık süresi (yıl)	6,00	5,45	1 - 23
Toplam hastanelerde yatış sayısı	2,48	2,23	0 - 8
Son hastane yatış süresi (gün)	24,07	19,92	0 - 102
Alevlenme döneminde antipsikotiklerin 100 mg klorpromazine eşdeğer dozları	757,41	758,50	100 - 2800
İyileşme döneminde kullanılan antipsikotiklerin 100 mg klorpromazine eşdeğer dozları	453,11	490,59	50 - 2000
Alevlenme döneminde kullanılan biperiden dozu (mg/gün)	2,59	2,04	0 - 8
İyileşme dönemde kullanılan biperiden dozu (mg/gün)	1,52	1,97	0 - 8

Tablo 2. Şizofreni hastalarında akut alevlenme ve iyileşme dönemlerindeki WMS -R, SBST ve Stroop Test sonuçlarının karşılaştırılması

		Akut Alevlenme	İyileşme*	p	Cohen's d	Etki Büyüklüğü
WMS-R	Kişisel aktüel bilgi	5.03±1.37	5.85±0.45	0,003	-0.80	-0.37
	Yönelim	3.81±1.14	5.00±0.00	0,0001	-1.48	-0.59
	Konsantrasyon	7.11±1.55	8.48±0.89	0,0001	-1.08	-0.47
	Mantıksal bellek	6.29±3.04	12.37±3.69	0,0001	-1.79	-0,67
	Dikkat	8.07±1.89	9.51±1.12	0,0001	-0.93	-0.42
	Görsel anımsama	1.62±1.07	1.96±1.05	0,094	-0.32	-0.16
SBST	KSB	5.44±2.39	7.00±2.14	0,011	-0.69	-0,33
	USB	7.25±2.71	9.96±2.22	0,0001	-1.09	-0.48
Stroop Testi	1	0.42±0.16	0.32±0.65	0,0001	0.21	0.11
	2	0.78±0.44	0.51±0.20	0,002	0.79	0.37
	3	0.42±0.17	0.33±0.75	0,0001	0.17	0.08
	4	1.87±0.50	1.32±0.32	0,0001	1.31	0.55

* İyileşme: BPRS'de en az %50 oranda azalma ölçütü olarak alınmıştır.

göstermişlerdir. Byer (3) çalışmasında şizofreni belirtilerindeki değişimle çalışma belleğindeki değişim arasında ilişki olduğunu ileri sürmüştür.

Landro (54) ilaç kullanan ve kullanmayan hastalar arasında bellek testleri performansları açısından belirgin bir fark bulmadıklarını ifade etmektedirler. Ancak antipsikotik ilaçların şizofreni hastalarında bilişsel performansı olumlu yönde etkilediğini belirten pek çok çalışma bulunmaktadır (7,30,55). Bu etkilerin daha çok dikkat (56), sözel (57) ve görsel bellekle (29,58) ilişkili olduğu vurgulanmaktadır. Çalışmamızda hastaların büyük bir bölümü atipik olmak üzere antipsikotik ilaçlarla tedavi edilmekteydi. Hastalarımızın akut alevli dönemde kullandıkları klorpromazine eşdeğer antipsikotik dozu, belirtilerde düzelmeye olduğu döneme göre anlamlı olarak daha yüksekti. Belirtileri kontrol altına almak için yüksek doz ilaç kullanılması, akut dönemde hastaların nöropsikolojik test performanslarının, belirtilerdeki gerileme dönemine göre

daha kötü saptanmasının nedenlerinden biri olabilir. Akdede ve Alptekin (59) tipik antipsikotik ilaç dozu arttıkça hastaların bilişsel performanslarının kötüleştiğini bildirmektedir. Tipik antipsikotik ilaçların parkinsonizm belirtilerine neden olarak bilişsel performansı olumsuz etkilediğini bildirilmektedir (60). Bu tür yan etkisi olmayan ya da çok az olan atipik antipsikotik ilaçların bilişsel işlevler üzerinde olumlu etkileri olduğunu ileri süren oldukça fazla çalışma bulunmaktadır (7,29,52,61,62).

Her iki grup ilaçla da bilişsel işlevlerde düzelmeye saptayan çalışmalar bulunmaktadır (63,64,65). Bu çalışmalarda yazarlar bilişsel işlevlerdeki düzelmeyi tipik antipsikotik grubunda hem negatif hem de pozitif belirtilerdeki düzelmeye ilişkili bulurken, atipik antipsikotik grubunda sadece negatif belirtilerdeki düzelmeye ilişkili bulmuşlardır. Green ve arkadaşlarının (66) risperidonun tespit belleği ve sözel bellek üzerine olumlu etkileri olduğunu

Tablo 3. Hastalık süresi, iki test arasında geçen süre ve ilaç dozları ile psikometrik ölçümler arasındaki korelasyon analizi sonuçları

Hastalık Süresi	2 test arasında kişi süre	KE	Akine ton dozu	KAB	Yöne lim	Konsan trasyon	MB	Dikkat	GA	KSB	USB	SANS	SAPS	BPRS	Stroop 1	Stroop 2	Stroop 3	Stroop 4
Hastalık Süresi	-0,01	0,361	-0,25	0,283	,43*	,50*	,55*	0,48*	0,30	0,31	0,33	-0,25	-0,35	-,42*	-0,13	-0,17	-0,21	-0,35
İki test arasında süre	-0,28	0,011	,44*	0,14	0,14	-0,30	-0,24	0,25	0,19	,39*	-0,02	-0,12	-0,21	-,11	-0,14	-0,23	-0,10	-0,32
KE	0,22	-0,40*	0,01	0,03	-0,21	,442*	0,32	0,249	-0,19	-0,20	0,07	-0,18	0,169	0,05	-0,12	0,305	-0,14	0,28
Akine ton dozu	0,08	-0,06	0,297	-0,22	-0,02	-0,25	-0,14	-0,18	0,031	-0,08	-0,29	-0,01	0,224	,44*	0,111	0,359	0,17	,45*
KAB	0,28	0,35	-0,13	-,47*	,47*	0,17	0,30	0,35	0,18	0,30	0,30	-0,11	-0,21	-,38*	-0,32	-0,30	-0,30	-0,26
Yönelim	0,26	0,19	-0,15	-0,34	,53*	0,131	,40*	,37*	,44*	0,41*	0,34	-0,08	-0,22	-0,37	-0,35	-0,35	-,38*	-0,16
Konsantras yon	,50*	-0,21	0,31	0,09	-0,02	0,23	,62*	,40*	0,029	0,13	,45*	-,38*	-0,03	-,37*	-0,27	-0,07	-0,32	-0,18
MB	0,29	-0,33	,45*	0,082	-0,01	0,04	,58*	,33*	0,3	0,40*	,42*	-0,26	-0,08	-0,37	-,41*	-0,33	-,89*	-0,12
Dikkat	0,34	-0,21	0,26	-0,17	0,06	0,29	,61*	,61*	0,059	0,59*	0,27	-0,06	0,17	-0,07	-0,36	-0,01	-0,36	-0,22
GA	,40*	-0,09	,41*	0,21	-0,00	-0,19	,40*	,41*	0,17	0,30	0,23	-0,12	-0,08	-0,30	-0,26	-,38*	-0,32	-0,22
KSB	0,10	-0,23	-0,16	0,07	0,08	0,30	,49*	,42*	,08	0,23	0,23	0,04	-0,02	-0,23	-0,30	-,37*	-,41*	-0,31
USB	0,27	0,172	0,12	-0,09	0,38*	0,27	,33	,44*	,01	,55*	-0,25	-0,08	-0,08	-,53*	-0,26	-0,36	-0,35	-,39*
SANS	-0,19	0,189	-0,15	0,30	-0,19	-0,22	-0,18	-,01	-,13	-0,03	-0,07	0,09	0,09	0,36	0,119	0,16	0,08	0,26
SAPS	-0,19	-0,09	0,17	0,05	-0,25	-0,20	-0,08	-,03	-,01	-,22	-0,19	0,18	,58*	-,58*	-0,15	0,24	-0,08	0,26
BPRS	-0,05	0,184	-0,33	-0,20	0,02	-0,06	-0,37	-0,20	-,14	-0,04	-0,29	,48*	,40*	0,18	,45*	0,18	,45*	,47*
Stroop 1	-0,16	0,093	-0,25	-0,13	-0,05	-0,13	-,40*	-,28	-,14	-0,13	-0,23	0,03	0,13	0,329	0,24	,85*	-,08	-0,08
Stroop 2	-0,22	0,03	-0,23	-0,09	0,07	0,00	-0,27	-,47*	-,34	-0,17	-0,28	0,02	0,02	0,01	,40*	0,34	-,59*	-,59*
Stroop 3	-0,24	-0,01	-0,26	-0,06	-0,21	-0,22	-0,29	-,63*	-,45*	-0,11	-0,11	-0,09	0,04	0,12	,70*	,39*	-,01	0,01
Stroop 4	-0,37	-0,05	-0,30	0,33	-0,16	-0,28	-0,28	-0,14	-,35	0,05	-,43*	,41*	-0,08	0,01	-0,18	,44*	-0,12	-0,12

Üst diagonalde -üçgende akut alevlenme döneminde korelasyon katsayıları,

Alt diagonalde ise iyileşme dönemindeki korelasyon katsayıları yer almaktadır.

*p<0,01, KAB: Kişisel Aktüel Bilgi, GA: Görsel Anımsama, MB: Mantıksal Bellek, KE: Klorpromazine eşdeğer

bildiren çalışmaya paralel olarak Özcan ve ark. (29) risperidon tedavisi uygulanan hastalarda pozitif ve negatif belirtilerle birlikte bellek işlevlerinden zihinsel kontrol, mantıksal bellek, görsel reproduksiyonda düzelmeye saptamışlardır. 52 haftalık bir tedavi izlem çalışmasında olanzapin, risperidon ve haloperidolün öğrenme/bellek, olanzapin ve risperidonun sözel çalışma belleği, risperidonun görsel-uzaysal bellek üzerine olumlu etkileri olduğu saptanmıştır (64). Çıtak ve ark. (67) klozapin ve haloperidol gruplarıyla yaptıkları çalışmada klozapin grubunda öğrenme ve bellek, yürütücü işlevler ve görsel-konumsal algı işlevlerindeki performansın haloperidol grubuna göre belirgin biçimde daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir.

Çalışmamızda ilaç yan etkisini değerlendiren UKU ölçeğinde her iki dönem arasında psikolojik ve nörolojik yan etkiler arasında anlamlı fark olması antipsikotiklerin yan etkileri ile dikkat ve bellek bozukluğu arasında ilişki olabileceğini düşündürmektedir. Krausz ve arkadaşlarının (60) yaptıkları çalışmada, antipsikotik tedavi ile ortaya çıkan parkinsonizm bulgularının bilişsel bozulmaya neden olduğu belirtilmiştir.

Ayrıca çalışmaya alınan hastaların önemli bir kısmının antikolinergik (biperiden) ilaç kullanıyor olması da bellek işlevlerinin olumsuz etkilenmesine yol açmış olabilir. Antikolinergik ilaçların dikkat, öğrenme olmak üzere çeşitli bilişsel işlevlerde olumsuz etkileri olduğu ileri sürülmektedir. McGurk ve Powchik (68) yaptıkları çalışmada, parkinsonizm belirtilerini ortadan kaldırmak için kullanılan antikolinergik ajanların bilişsel işlevler, özellikle de bellek işlevleri üzerine olumsuz etkileri olduğunu bildirmiştir. Bunun yanında antikolinergik ilaçların nöropsikolojik test performansını etkilemediğini bildiren çalışmalar da bulunmaktadır (69,70). Gold ve arkadaşlarının (71) yaptıkları izlem çalışmasında bilişsel işlevler ve antikolinergik tedavi arasında ilişki bulunmadığı belirtilmektedir. Çalışmamızda her iki dönemde kullanılan biperiden dozu arasında anlamlı fark bulunmaması ve belirtilerdeki gerileme döneminde nöropsikolojik test performansının daha iyi olması bu çalışmaların sonuçlarıyla uygunluk göstermektedir.

Sigara, bilişsel işlevler üzerinde etkili olduğu düşünülen bir diğer değişkendir. Tracy ve arkadaşlarının (72) çalışmasında, sigaranın kolinerjik işlevlerle bağlantısı olduğu ve yüksek antikolinergik etki ile azalmış bilişsel performans arasında ilişki olduğu belirtilmektedir. Sandyk'in çalışmasında da (73) sigara kullanan grubun kullanmayanlara göre bilişsel işlevlerinin daha iyi olduğu belirtilmiştir. Smith ve arkadaşları (74) yüksek nikotin oranlı veya nikotin içermeyen sigaranın ve aktif veya plasebo nikotin nazal spreylerin şizofreni hastalarının pozitif, negatif belirtilerine ve bilişsel işlevlerine etkilerini araştırmışlar, yüksek nikotin içeren sigara kullanan grupta negatif belirtilerde azalmanın daha fazla olduğunu ileri sürmüşlerdir. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde sigara kullanan hasta grubunda Stroop 1 (bilgi işlem hızı) puanlarında kullanmayanlara göre daha fazla düşme olduğunun gözlenmesi sigara kullanımının bilişsel işlevler üzerine olumlu etki gösterdiğini düşündürtebilir. Örneklem sayımızın az olmasına rağmen bu sonuç, nikotinik asetil kolin reseptörlerinin dikkati kontrol ettiği (75) ve alfa 7 nikotinik agonistlerin şizofreni hastalarındaki bilişsel sorunların tedavisinde kullanılmaya aday olduğu (76) bilgileriyle örtüşmektedir.

Eğitim düzeyinin bilişsel işlevler üzerinde etkili bir değişken olması çalışmamızda da bulgulanmıştır. Lise ve üzeri grupta hem belirtilerin alevli olduğu dönemde, hem de tedaviye yanıt döneminde nöropsikolojik test performansının daha düşük eğitim düzeyindekiler göre daha iyi olduğunu söyleyebiliriz. Bu sonuç literatürdeki birçok çalışmanın sonuçlarıyla uyumludur (49,50,77).

Her iki dönemde uygulanan klinik değerlendirme ve psikometrik ölçümler arasındaki farka iyileşme hızı açısından bakıldığında, yaş arttıkça mantıksal bellek puan farkının arttığı, SANS puan farkının azaldığı görülmüştür. Yine hastalık süresi arttıkça oryantasyon puanı farkının arttığı ve SAPS puanı farkının ise azaldığı saptanmıştır. Bu bulgu yaş ve hastalık süresi arttıkça, hastalığın kabullenilmesi ve hastalıkla başa çıkma yollarının öğrenilmesinin iyileşme hızındaki artışı sağladığı biçiminde yorumlanabilir.

Şizofreni hastalarının pozitif ve negatif belirti-

lerinde düzelme yanında bilişsel açıdan da daha yeterli duruma gelmeleri ile genel işlevsellik düzeyinin artacağı ve sosyal yaşama katılımlarının daha çok olacağı, yaşam kalitelerinin artacağı belirtilmektedir (29, 78, 79). Tedaviye uyumlu hastaların sözel bellek ve yönetici işlevlerinin, tedaviye uyumsuz hastalardan anlamlı düzeyde daha iyi olduğunun gösterilmesi (80), farmakolojik tedavinin etkinliğine işaret etmektedir. İşlevsel yıkım oluşmadan önce etkin tedavi yöntemlerinin uygulanması ile yinelemelerin önlenmesi oldukça önemlidir (81, 82, 83, 84). Bu nedenle şizofreni tedavi sürecinde bilişsel işlevlerin dikkate alınması önemli görünmektedir.

Bu çalışmanın birkaç önemli kısıtlılığı bulunmaktadır. Örneklem grubumuzun küçük olması ve hastalık sürelerinin farklı olması bu kısıtlılıkların başında gelmektedir. Kontrol grubunun olmaması, iki ölçüm arasında öğrenmenin etkisini dışlamamızı engellemiş olabilir. Diğer kısıtlılıklar arasında nöropsikolojik testleri yapamayan hastaların çalışmaya alınmaması ve sağlıklı kontrollerle karşılaştırılma yapılmaması, hastaların akut alevlenme öncesindeki nöropsikolojik değerlerine bakılmamış olması sayılabilir. Semptomatik iyileşme için yeterince süre geçtiği halde BPRS'de

iyileşme oranı %50'nin altına düşmemiş olanlarda dikkat ve bellek testlerini yaparak bu hasta grubundaki duruma bakmamız bize daha fazla ışık tutabilirdi. Hastaların zeka düzeylerinin nesnel bir ölçek aracılığı ile değerlendirilmemiş olması da önemli bir kısıtlılığımızdır.

SONUÇ

Bilişsel sorunlar şizofreni hastalarının günlük yaşamlarını bağımsız bir şekilde sürdüremelerindeki önemli etkenlerden birisidir. Çalışmamızda yer alan şizofreni hastalarının tedavi sürecinde pozitif ve negatif belirtilerin yanı sıra bilişsel performanslarında da düzelme göstermesi, psikotik alevlenmelerin önlenmesi ile bilişsel yıkım süreçlerinin kontrol altına alınabileceğini düşündürmektedir.

Yazışma adresi: Prof. Dr. Süheyla Ünal. İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri AD, Malatya. suheylaunal@gmail.com

KAYNAKLAR

1. Phillips ML, David AS. Cognitive impairments as causes of positive symptoms in schizophrenia. Sharma T, Harvey P (editörler) Cognition in Schizophrenia: Impairments, Importance and Treatment Strategies. Oxford: Oxford University Press, 2000, pp. 210-228.
2. Manglam MK, Ram D, Praharaj SK, Sarkhel S. Working memory in schizophrenia. German J Psychiatry 2010; 13: 116-120.
3. Byer LE. The Longitudinal Relationships between Symptoms and Cognition in Schizophrenia. Honors Theses. Wesleyan University. 2012.
4. Morris R, Griffiths O, Le Pelley ME, Weickert TW. Attention to irrelevant cues is related to positive symptoms in schizophrenia. Schizophr Bull 2013; 39:575-82.
5. Chang WC, Ming Hui CL, Yan Wong GH, Wa Chan E, Ming Lee EH, Hai Chen EY. Symptomatic remission and cognitive impairment in first episode schizophrenia: A prospective 3 year follow-up study. J Clin Psychiatry 2013; 74: e1046-e1053.
6. Lett TA, Voineskos AN, Kennedy JL, Levine B, Daskalakis ZJ. Treating working memory deficits in schizophrenia: A review of the neurobiology. Biol Psychiatry 2014; 71: 361-370.
7. Zhao J, Zhang Y, Chao YY, Ma J, Yang YF, Zhao JY, Du YH, Li WW, Song XQ, Lü LX. Cognitive effectiveness of risperidone and olanzapine in first-episode schizophrenia. Zhonghua Yi Xue Za Zhi. 2016;11;96: 2960-2964.
8. Saykin AJ, Shtasel DL, Gur RE, Kester DB, Mozley LH, Stafiniak P, Gur RC. Neuropsychological deficits in neuroleptic naive patients with first-episode schizophrenia. Arch Gen Psychiatry 1994; 51:124-131.
9. Sharma T, Antonova L. Cognitive function in schizophrenia. Deficits, functional consequences, and future treatment. Psychiatr Clin North Am 2003; 26:25-40.
10. Knowles EEM, Weiser M, David AS ve ark. The puzzle of processing speed, memory, and executive function impairments in schizophrenia: Fitting the pieces together. Biol Psychiatry 2015; 78:786-793.
11. Javitt DC, Liederman E, Cienfuegos A ve ark. Panmodal Processing Imprecision as a Basis for Dysfunction of Transient Memory Storage Systems in Schizophrenia. Schizophr Bull 1999; 25: 763-775.
12. Morris R, Griffiths O, Le Pelley ME, Weickert TW. Attention to irrelevant cues is related to positive symptoms in schizophrenia. Schizophr Bull 2013; 39:575-82.
13. Bruder GE, Wexler BE, Sage MM ve ark. Verbal memory in schizophrenia: additional evidence of subtypes having different cognitive deficits. Schizophr Res 2004; 68:137-147.

14. Leiderman EA, Strejilevich SA. Visuospatial deficits in schizophrenia: central executive and memory subsystems impairments. *Schizophr Res* 2004; 68:217-223.
15. Barch DM. The cognitive neuroscience of schizophrenia. Cannon T, Mineka S (editörler). *Ann Rev Clin Psychology*. Washington, DC: American Psychological Association, 2005, pp. 321-353.
16. Hashimoto R, Lee KU, Preus A, McCarley RW, Wible CG. An fMRI study of functional abnormalities in the verbal working memory system and the relationship to clinical symptoms in chronic schizophrenia. *Cerebr Cortex* 2010; 20:46-60.
17. Keefe RSE Working memory dysfunction and its relevance to schizophrenia. *Cognition in schizophrenia içinde*. T Sharma, P Harvey (editörler) Oxford University Press, 2000, pp. 16-50.
18. Baddeley AD, Hitch G. Working memory. GH Bower editör, *The psychology of learning and motivation: Advances in research and theory içinde*. New York: Academic Press, 1974, pp. 47-89.
19. Glahn DC, Therman S, Manninen M ve ark. Spatial working memory as an endophenotype for schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2003; 53:624-626.
20. Lee J, Park S. Working memory impairments in schizophrenia: a meta-analysis. *J Abnorm Psychol* 2005;114:599-611.
21. Barch DM, Ceaser A. Cognition in schizophrenia: core psychological and neural mechanisms *Trends Cogn Sci* 2012; 16:27-34.
22. Park S, Gooding DC. Working memory impairment as an endophenotypic marker of a schizophrenia diathesis. *Schizophr Res: Cognit* 2014; 1:127-136.
23. Ünal S. Şizofrenide bilişsel işlev bozuklukları ve belirti oluşumu ile ilişkisi. *Anadolu Psik Derg*, 2003; 4:46-53.
24. Hoff AL, 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; 78:27-34.
25. Albus M, Hubmann W, Mohr F, Hech, S, Hinterberger-Weber P, Seitz NN, 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; 256:7:442-451.
26. Bell MD, Mishara AL. Does negative symptom change relate to neurocognitive change in schizophrenia? Implications for targeted treatments. *Schizophr Res* 2006; 81: 17 - 21.
27. Verma SS, Abdin ME, Poon LY, Chong SA. Symptomatic and functional remission in patients with first-episode psychosis. *Acta Psychiatr. Scand* 2012; 126:282-289.
28. Franza F, Carpentieri G, De Guglielmo S, Fasano V, Fiorentino N, Perito M, Solomita B, Del Buono G. Neurocognitive management of the primary negative symptoms of schizophrenia: a role of atypical antipsychotics. *Psychiatr Danub* 2016; 28(Suppl-1):145-148.
29. Özcan Y, Özişik HI, Ünal S, Özcan M. Risperidonun şizofreninin pozitif ve negatif belirtileri ve bellek işlevi üzerine etkisi. *Bull of Clin Psychopharmacol* 2000;10: 182-188.
30. Lee J, Park S. Effects of Antipsychotic Drugs on Memory and Attention in Schizophrenia. *Psychiatry Invest* 2006; 3 (1):55-65.
31. Keefe RS, Bilder RM, Davis SM, Palmer BW, Gold JM, Meltzer HY, Green MF, Capuano G, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO, Davis CE, Hsiao JK, Lieberman JA; CATIE Investigators; Neurocognitive Working Group. Neurocognitive effects of antipsychotic medications in patients with chronic schizophrenia in the CATIE trial. *Arch Gen Psychiatry* 2007; 64:633-47.
32. Davidson M, Galderisi S, Weiser M, Werbeloff N, Fleischhacker WW, Keefe RS, Boter H, Keet IP, Prelipceanu D, Rybakowski JK, Libiger J, Hummer M, Dollfus S, López-Ibor JJ, Hranov LG, Gaebel W, Peuskens J, Lindfors N, Riecher-Rössler A, Kahn RS. Cognitive effects of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: a randomized, open-label clinical trial (EUFEST). *Am J Psychiatry* 2009; 166: 675-82.
33. Hofer A, Bodner T, Kaufmann A, Kemmler G, Mattarei U, Pfaffenberger NM, Rettenbacher MA, Trebo E, Yalcin N, Fleischhacker WW. Symptomatic remission and neurocognitive functioning in patients with schizophrenia. *Psychol Med* 2011; 22:1-9.
34. Amerikan Psikiyatri Birliği. *Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı*. E.Köroğlu çeviri editörü. Hekimler Yayın Birliği, Ankara, 1994.
35. Wechsler DA. *WMS-R: Wechsler Memory Scale-Revised (the Psychological Corporation)*. Harcourt, Brace, Jovanovich, New York, 1987.
36. Karakaş S, Eski R, Başer E. Türk kültürü için standardizasyonu yapılmış bir nöropsikolojik testler topluluğu: BİLNOT Bataryası. 32. Ulusal Nöroloji Kongresi Kitabı, Ufuk Matbaası, İstanbul, 1996.
37. Stroop JR. Studies of interference in serial verbal reaction. *J Exp Psychology* 1935; 18: 643-662.
38. Öktem Ö. Sözel Süreçleri Testi (SBST). *Bir Ön Çalışma. Nöropsikiyatri Arşivi* 1992; 29:196-206.
39. Andreasen NC, Olsen S. Negative-positive schizophrenia: definition and validation. *Arch Gen Psychiatry* 1982; 39: 789-794.
40. Erkoç Ş, Arkonaç O, Ataklı C, Özmen E. Pozitif belirtileri değerlendirme ölçeğinin güvenilirliği ve geçerliliği. *Düşünen Adam* 1991; 2: 20-24.
41. Andreasen NC. Negative symptoms in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1982; 39: 784-788.
42. Erkoç Ş, Arkonaç O, Ataklı C, Özmen E. Negatif belirtileri değerlendirme ölçeğinin güvenilirliği ve geçerliliği. *Düşünen Adam* 1991; 2: 16-18.
43. Overall JE, Gorham DR. The Brief Psychiatric Rating Scale. *Psychol Reports* 1962; 10: 799-812.
44. Soykan Ç. Institutional differences and case typicality as related to diagnosis symptom severity, prognosis and treatment. *Yayınlanmış master tezi*. Orta Doğu Teknik Üniversitesi, 1990.
45. Lingjaerde O, Ahlfors UG, Bech P, Dencker SJ, Elgen K. The UKU Side Effect Rating Scale. *Acta Psychiatr Scand* 1987;

76 (suppl 334): 1-96.

46. Hoff AL, Sakuma M, Wieneke M, Horon R, Kushner M, DeLisi LE. Longitudinal neuropsychological follow-up study of patients with first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1999;156: 1336-1341.

47. Akdede Kıvrıkcık BB, Alptekin K, Kitiş A, Arkar H, Akvardar Y. Effects of quetiapine on cognitive functions in schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2005; 29:233- 238.

48. Miles AA, Heinrich RW, Ammari N, Hartman L, McDermid Vaz S, Muharib E. Stability and change in symptoms, cognition, and community outcome in schizophrenia. *Schizophr Res* 2014; 152; 435-439.

49. Lyketsos CG, Chen L, Antony JC. Cognitive decline in adulthood: An 11.5 year follow-up of the Baltimore Epidemiologic Catchment Area Study. *Am J Psychiatry* 1999;156: 58-65.

50. Moore DJ, Palmer BW, Jeste DV. 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; 12:412-419.

51. Moustafa AA, Garami JK, Mahlberg J, Golembieski J, Keri S, Misiak B, Frydecka D. Cognitive function in schizophrenia: conflicting findings and future directions. *Rev Neurosci* 2016;1;27:435-48.

52. Houthoofd SAMK, Morrens, M, Sabbe BCC. Cognitive and Psychomotor Effects of Risperidone in Schizophrenia and Schizoaffective Disorder. *Clinical Therapeutics* 2008; 30:1565-1589.

53. Orman K. Şizofreni hastalarında elektrokonvulsif tedavinin bazı dikkat testleri üzerine etkileri. Uzmanlık tezi. İnönü Üniversitesi, Malatya, 2016.

54. Landro NI. Memory function in schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 1994; 90 (384 Suppl):87S-94S.

55. Sergi MJ, Green MF, Widmark C, Reist C, Erhart S, Braff DL, Kee KS, Marder SR, Mintz J. Social cognition [corrected] and neurocognition: effects of risperidone, olanzapine, and haloperidol. *Am J Psychiatry* 2007;164:1585-92.

56. Braff DL. Reply to cognitive therapy and schizophrenia. *Schizophr Bull* 1992; 18:37-38.

57. Meltzer HY, Mc Gurk SR. The effects of clozapine, risperidone and olanzapine on cognitive function in schizophrenia. *Schizophr Bull* 1999; 25: 233-255.

58. Hori H, Noguchi H, Hashimoto R, Nakabayashi T, Omori M, Takahashi S, Tsukue R, Anami K, Hirabayashi N, Harada S, Saitoh O, Iwase M, Kajimoto O, Takeda M, Okabe S, Kunugi H. Antipsychotic medication and cognitive function in schizophrenia. *Schizophr Res* 2006; 86 (1-3):138-146.

59. Akdede BB, Alptekin K. Şizofrenide bilişsel işlev bozuklukları ve antipsikotik tedavi. *Bull of Clin Psychopharmacol* 2004; 14: 178-184.

60. Krausz M, Moritz SH, Naber D, Lambert M, Andresen B. Neuroleptic-induced extrapyramidal symptoms are accompanied by cognitive dysfunction. *Eur Psychiatry* 1999; 14: 84-88.

61. 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: 118-128.

62. Liemburg EJ, Kneegtering H, Klein, HC, Kortekeas R, Aleman A. Antipsychotic medication and prefrontal cortex activation: a review of neuroimaging findings. *Eur Neuropsychopharm* 2012; 22: 387-400.

63. Kayahan B, Veznedaroğlu B, Öztürk Ö, Ersoy MA. Atipik antipsikotik ilaçların şizofreni hastalarında kısa kognitif muayene (KKM) üzerine etkisi: Tipik antipsikotiklerle karşılaştırmalı - doğal izlem çalışması. *Anadolu Psik Derg* 2004; 5:206-21.

64. Keefe RSE, Young CA, Rock SL, Purdon SE, Gold JM, Breier A; HGGN Study Group. One-year double-blind study of the neurocognitive efficacy of olanzapine, risperidone, and haloperidol in schizophrenia. *Schizophr* 2006; 81:1-15.

65. Crespo-Facorro B, Rodríguez-Sánchez JM, Pérez-Iglesias R, Mata I, Ayesa R, Ramirez-Bonilla M, Martínez-García O, Vázquez-Barquero JL. Neurocognitive effectiveness of haloperidol, risperidone, and olanzapine in first-episode psychosis: a randomized, controlled 1-year follow-up comparison. *J Clin Psychiatry*. 2009; 21;70:717-29.

66. Green MF, Marshall BD, Wirshing WC, Ames D, Marder SR, McGurk S, Kern RS, Mintz J. Does risperidone improve verbal working memory in treatment-resistant schizophrenia? *Am J Psychiatry* 1997; 154:799-804.

67. Çıtak S, Çakıcı ET, Çakıcı M. Haloperidol veya klozapin ile tedavi edilmekte olan şizofrenik hastalarda nöropsikolojik değerlendirme. *Bull of Clin Psychopharmacol* 2009; 19:5-14.

68. McGurk SR, Powchik P. The central cholinergic system and cognitive dysfunction in schizophrenia. *Cognition in Schizophrenia*, T Sharma, P Harvey (editörler), Oxford University Press, 2000, pp. 266-285.

69. Heaton R. Pulsen Heaton R, Paulsen J, Kuck J, Zisook S, Braff D, Harris J, Jeste DV. Neuropsychological deficits in schizophrenia: relationship to age, chronicity and dementia. *Arch Gen Psychiatry* 1994; 51:469-476.

70. Aksaray G, Oflu S, Kaptanoğlu C, Seber G. Şizofrenide bilişsel işlevlerin klinik özellikler ve klinik alt tiplerle ilişkisi. *3P Dergisi* 2000; 8: 198-205.

71. Gold S, Arndt S, Nopoulos P, O'Leary DS, Andreasen NC. Longitudinal study of cognitive function in first-episode and recent-onset schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1999;156:1342-1348.

72. Tracy JI, Monaca C, Giovannetti T, Abraham G, Josiassen RC. Anticholinergic and cognitive processing in chronic schizophrenia. *Biol Psychology* 2001; 56: 1-22.

73. Sandyk R. Cigarette smoking: effects on cognitive functions and drug-induced parkinsonism in chronic schizophrenia. *Int J Neurosci* 1993; 70: 193-197.

74. Smith RC, Singh A, Infante M, Khandat A, Kloos A. Effects of cigarette smoking and nicotine nasal spray on psychiatric symptoms and cognition in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 2002; 27: 479-97.

75. Poorthuis RB, Mansvelde HD. Nicotinic acetylcholine receptors controlling attention: Behavior, circuits and sensitivity to disruption by nicotine. *Biochem Pharmacology* 2013; 86: 1089-1098.
76. Deutsch SI, Schwartz BL, Schooler NR, Brown CH, Rosse RB, Rosse SM. Targeting alpha-7 nicotinic neurotransmission in schizophrenia: A novel agonist strategy. *Schizophr Res* 2013; 148:138-144.
77. Yıldız M, Kutlu H, Tural Ü. Şizofrenide bilişsel işlevler nüfus ve klinik özelliklerden etkilenir mi? *Bull of Clin Psychopharmacol* 2011; 21:131-8.
78. Townsend LA, Norman RM, Malla AK, Rychlo AD, Ahmed RR. Changes in cognitive functioning following comprehensive treatment for first episode patients with schizophrenia spectrum disorders. *Psychiatr Res* 2002; 113: 69-81.
79. Alptekin K, Akvardar Y, Akdede Kıvırcık BB, Dumlu K, Işık D, Piringçi F, Yahsin S, Kitiş A. Is quality of life associated with cognitive impairment in schizophrenia? *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2005; 29:239- 244.
80. El- Missiry A, Elbatrawy A, El Missiry M, Moneim DA, Ali R, Essawy H. Comparing cognitive functions in medication adherent and non-adherent patients with schizophrenia. *J Psychiatr Res* 2015; 70:106-12.
81. Matza LS, Buchanan R, Purdon S, Brewster-Jordan J, Zhao Y, Revicki DA. Measuring changes in functional status among patients with schizophrenia: the link with cognitive impairment. *Schizophr Bull* 2006; 32:666-678.
82. Bowie CR, McGurk SR, Mausbach B, Patterson TL, Harvey PD. Combined cognitive remediation and functional skills training for schizophrenia: effects on cognition, functional competence, and real-world behavior. *Am J Psychiatry* 2012; 169: 710-718.
83. Keefe RS, Harvey PD. Cognitive impairment in schizophrenia. *Handb Exp Pharmacol* 2012; 213:11-37.
84. Hori H, Yoshimura R, Katsuki A, Atake K, Nakamura J. Current Pharmacotherapy Strategies and Considerations for the Cognitive Dysfunction Associated with Schizophrenia: A Mini Review. *Int J Neurol Neurother* 2015; 2:1-3.