

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

KLOZAPİNE BAĞLI OBSESİF KOMPULSİF BELİRTİLERİ OLAN HASTALARDA
GÖRÜNTÜLEME BULGULARI

Dr. Şule BIÇAKCI

UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır

ANKARA
2017

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

KLOZAPİNE BAĞLI OBSESİF KOMPULSİF BELİRTİLERİ OLAN HASTALARDA
GÖRÜNTÜLEME BULGULARI

Dr. Şule BIÇAKCI

UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır

TEZ DANIŞMANI:
Prof. Dr. Aygün ERTUĞRUL

ANKARA
2017

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca ve tezimin tüm aşamalarında bilgi ve tecrübesini benden esirgemeyen, bana her konuda hoşgörü ve sabırla yaklaşarak destek olan, yanında çalışmaktan mutluluk duyduğum, her konuda örnek aldığım değerli hocam, tez danışmanımdan öte benim için bir akıl hocası olan Prof. Dr. Aygün Ertuğrul'a en içten teşekkürlerimi sunarım.

Araştırmanın görüntüleme bölümünün yürütmesinde değerli zamanını ve emeğini esirgemeyen Hacettepe Üniversitesi Radyoloji Anabilim Dalı'ndan Prof. Dr. Kader Karlı Oğuz'a, görüntülerin değerlendirilme sürecinde katkısı bulunan UMRAM (Ulusal Manyetik Rezonans Araştırma Merkezi) çalışanı Arzu Ceylan Has'a, istatistiksel analizler için yardımcı olan Hacettepe Üniversitesi Biyoistatistik Anabilim Dalı'ndan Sevilay Karahan'a ve araştırma sürecinde emeğini ve desteğini esirgemeyen Hemşire Nurhayat Eni'ye teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimimin en başından beri bilgi birikimlerini benimle paylaşan, bana iyi hekimlik konusunda yol gösteren Doç. Dr. Yavuz Ayhan, Yrd. Doç. Dr. Koray Başar ve Yrd. Doç. Dr. Şeref Can Gürel'e ayrıca teşekkür borçluyum. Psikiyatri eğitim sürecimdeki katkı ve desteklerinden dolayı Hacettepe Üniversitesi Psikiyatri Anabilim Dalı'nın öğretim üyeleri Prof. Dr. Elif Anıl Yağcıoğlu'na, Prof. Dr. Berna Uluğ'a, Prof. Dr. Cengiz Kılıç'a, Prof. Dr. Kazım Yazıcı'ya, Prof. Dr. Suzan Özer'e, Prof. Dr. Başaran Demir'e, Prof. Dr. Elif Barışkın'a, Doç. Dr. Özlem Erden Aki'ye, Yrd. Doç. Dr. Sertaç Ak'a, Uzm. Dr. İrem Yıldız'a, Doç. Dr. Emine Eren Koçak'a ayrı ayrı teşekkür ederim.

Birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma ve Psikiyatri Anabilim Dalı'nın tüm çalışanlarına teşekkür ederim. Asistanlığım boyunca ve tez döneminde gösterdiği ilgi, destek ve yardımlarından dolayı sevgili arkadaşlarım Uzm. Psikolog Berge Velibaşoğlu ve Uzm. Dr. Arda Bağcaz'a ayrıca teşekkür ederim.

Tıp ve uzmanlık eğitimim boyunca bana daima destek olan anneme, babama ve biricik kardeşim Zümra Bıçakcı'ya ayrıca teşekkür borçluyum.

Dr. Şule BIÇAKCI

ÖZET

Bıçakçı Ş., Klozapine Bağlı Obsesif Kompulsif Belirtileri Olan Hastalarda Görüntüleme Bulguları, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Ankara, 2017. Bu çalışmada klozapin tedavisi sonrası obsesif kompulsif belirtileri gelişen ve gelişmeyen hasta gruplarında beyindeki yapısal değişiklikleri ve bilişsel işlevleri değerlendirmek ve sağlıklı kontrollerle karşılaştırmak amaçlanmıştır. Çalışmaya klozapin tedavisi sonrası obsesif kompulsif belirtileri gelişen 9 (Kl+OKB), klozapinle obsesif kompulsif belirtisi gelişmeyen 9 (Kl-OKB) şizofreni hastası ve yaş, cinsiyet, eğitim düzeyi bakımından hastalarla eşleştirilmiş 9 sağlıklı kontrol alınmıştır. Hasta gruplarına Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (PANSS), Yale-Brown Obsesyon ve Kompulsiyon Ölçeği (YBOCS), Klinik Global İzlenim ölçeği (KGI), nörobilişsel test bataryası uygulanmış ve Difüzyon Tensor Görüntüleme (DTG) yapılmıştır. Kontrol grubuna ise nörobilişsel test bataryası ve DTG uygulanmıştır. DTG analizleri ilgi alanı yöntemiyle yapılmış, korpus kallozum, her iki internal kapsülün ön bacağı (Anterior Limb of Internal Capsule-ALIC), singulum ve talamus incelenmiş, fraksiyonel anizotropi (FA) değerleri hesaplanmıştır. Kl+OKB grubunda psikiyatri servisine toplam yatış sayısı, PANSS pozitif ve PANSS genel psikopatoloji alt puanları Kl-OKB grubuna göre anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur. İncelenen beyin bölgelerinin FA değerleri açısından üç grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Kl+OKB grubunda toplam YBOCS skoru ile korpus kallozum gövde FA değeri arasında pozitif, sol singulum FA değeri arasında negatif yönde anlamlı bir ilişki görülmüştür. Obsesyon ve kompulsiyon belirti şiddetlerinin ayrı ayrı, beyin bölgelerinin FA değerleriyle ilişkisi incelendiğinde ise YBOCS-Obsesyon puanı ile sol singulum FA değerleri arasında negatif, YBOCS-Kompulsiyon puanları ile korpus kallozum splenium FA değeri arasında negatif, sol ALIC FA değeri arasında ise pozitif yönde anlamlı ilişki olduğu saptanmıştır. Gruplar bilişsel testler açısından kıyaslandığında Kontrollü Kelime Çağrışım Testi ve Sayı Dizisi İleri testlerinde Kl+OKB grubunun performansı Kl-OKB grubundan anlamlı olarak daha iyi bulunmuş, Kl+OKB grubunda Sayı Dizisi-İleri testi sonuçları ile sağ singulum FA değerleri arasında negatif ilişki saptanmıştır. Kl+OKB grubunun toplam yatış sayısının daha yüksek olması, daha kötü klinik gidişin göstergesi olarak değerlendirilebilir. Bu grubun dikkat gibi bilişsel işlevlerinin daha iyi olması ise eşlik eden obsesif kompulsif belirtilerin nedeni veya sonucu olabilir. Kl+OKB grubunda, obsesif kompulsif belirtilerin şiddetinin singulum, korpus kallozum ve ALIC gibi beyin bölgelerinde, beyaz cevher bütünlüğünü gösteren FA değerleri ile ilişkili olması, bu beyin bölgelerindeki mikroyapısal değişikliklerin önemine işaret etmektedir. Kesitsel özellikte olan bu çalışmada elde edilen bilgilerin, daha fazla sayıda hasta ile yapılacak uzunlamasına izlem çalışmaları için yol gösterici olması umulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: şizofreni, klozapin, obsesif kompulsif bozukluk, difüzyon tensor görüntüleme, beyaz cevher

Bu tez çalışması Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir (Proje no: 10702).

ABSTRACT

Bıçakcı Ş., Imaging Findings in Patients with Clozapine-Associated Obsessive Compulsive Symptoms, Hacettepe University Psychiatry Department, Dissertation Thesis, Ankara, 2017. The purpose of this study is to evaluate the cognitive functions and cerebral structural changes in patient groups exhibiting and not exhibiting obsessive compulsive symptoms following clozapine treatment and to compare them to those of healthy control subjects. 9 schizophrenia patients who developed obsessive compulsive symptoms after clozapine treatment (Clz+OCD), 9 schizophrenia patients who didn't exhibit obsessive compulsive symptoms after clozapine treatment (Clz-OCD) and 9 healthy subjects matching the patient groups in age, sex and education level were included in the study. The patient groups were assessed using Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS), Yale-Brown Obsession and Compulsion Scale (YBOCS), Clinical Global Impression (CGI), neurocognitive test battery; and Diffusor Tensor Imaging (DTI). The control group was assessed using neurocognitive test battery and DTI. DTI analysis was performed using region of interest method; corpus callosum, left and right ALIC, cingulum and thalamus were examined, and fractional anisotropy (FA) values were measured. The total number of psychiatry service admissions, PANSS positive and PANSS general psychopathology sub-scores were found to be significantly higher in the Clz+OCD group compared to Clz-OCD. The three groups had no statistically significant difference with respect to the FA values of the examined brain regions. In the Clz+OCD group, total YBOCS scores were positively correlated with corpus callosum FA values and negatively correlated with left cingulum FA values. Analysis of the relationship between severity of obsession and compulsion scores and FA values of cerebral regions revealed a negative correlation between YBOCS-Obsession score and FA values of left cingulum, whereas YBOCS-Compulsion scores were found to be negatively correlated with FA values of corpus callosum splenium and positively correlated with FA values of left ALIC. Comparison of the groups with respect to cognitive tests revealed that the Clz+OCD group significantly outperformed Clz-OCD in Controlled Oral Word Association Tests and Digit Span Forward tests, and a negative relationship was observed between Digit Span Forward test and FA values of right cingulum in Clz+OCD group. The increased number of hospital admissions in the Clz+OCD group may be considered an indicator of a worse clinical prognosis. Better cognitive functions such as attention in this group may be considered as the cause or the result of the accompanying obsessive compulsive symptoms. The relationship between the severity of obsessive compulsive symptoms and FA values of brain regions such as cingulum, corpus callosum and ALIC emphasizes the importance of microstructural changes in these regions. The results of this cross-sectional study will hopefully guide future studies with larger samples.

Key words: schizophrenia, clozapine, obsessive compulsive disorder, diffusion tensor imaging, white matter

This study was supported by Hacettepe University Scientific Research and Development Office (project no: 10702).

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER.....	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	ix
ŞEKİLLER	x
TABLolar.....	xi
1. GİRİŞ	1
1.1. Konunun Önemi ve Kapsamı	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Şizofrenide Beyin Görüntüleme	4
2.2. Şizofrenide Difüzyon Tensor Görüntüleme Bulguları	8
2.3. OKB'de Beyin Görüntüleme	14
2.4. OKB'de Difüzyon Tensor Görüntüleme Bulguları	15
2.5. Şizofrenide Nörobilişsel Bozukluklar	16
2.6. OKB'de Nörobilişsel Bozukluklar	21
2.7. Şizofrenide Obsesif Kompulsif Belirtiler	22
2.8. Antipsikotiklerin Obsesif Kompulsif Belirti Oluşumunda Yeri	23
2.9. Klozapin ve Obsesif Kompulsif Bozukluk İlişkisi	25
2.10. Klozapin ile İlişkili Nörogörüntüleme Çalışmaları	27
2.11. Obsesif Kompulsif Belirtileri Olan Şizofreni Hastalarında Görüntüleme Çalışmaları	30
2.12. Amaç	32
2.12.1. Araştırmanın Amacı	32
2.12.2. Araştırma Soruları	32
3. GEREÇ ve YÖNTEM	33
3.1. Araştırmanın Deseni	33
3.2. Araştırmanın Örneklemi ve Evreni	33
3.3. Uygulama	34
3.4. Araştırmada Kullanılan Gereçler	35

3.4.1. Sosyodemografik Bilgi Formu	35
3.4.2. DSM-IV Eksen-1 Bozuklukları İçin Yapılandırılmış Klinik Görüşme (SCID-I, Structured Clinical Interview for DSM disorders)	35
3.4.3. Psikopatoloji değerlendirmesi:	36
3.4.3.1. Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (Positive and Negative Syndrome Scale for Schizophrenia, PANSS)	36
3.4.3.2. Klinik Global İzlenim Ölçeği (CGI)	36
3.4.3.3. Yale Brown Obsesyon ve Kompulsiyon Derecelendirme Ölçeği (Y-BOCS)	37
3.4.4. Bilişsel durumun değerlendirmesi	37
3.4.4.1. Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi (RİSÖT) (Rey Auditory Verbal Learning Test-AVLT)	37
3.4.4.2. Wechsler Bellek Ölçeği Geliştirilmiş Formu (WMS-R)-Görsel Bellek Alttesti	38
3.4.4.3. Sözel Akıcılık Testleri (SAT)	38
3.4.4.4. İz Sürme Testi (Trail Making Test)	39
3.4.4.5. Sayı Dizisi Testi (Digit Span Test)	40
3.4.4.6. Yap/ yapma (Go/no-go) Testi	40
3.5. Difüzyon Tensör Görüntüleme	41
3.5.1. Görüntüleme Verisinin Elde Edilmesi	41
3.5.2. DTG Veri İşlenmesi ve Analizi	42
3.6. İstatistiksel Analiz	43
4. BULGULAR	45
4.1. Sosyodemografik Özellikler	45
4.2. Hastaların Klinik Özellikleri	46
4.3. Hasta Grupları ve Sağlıklı Kontrollerin Bilişsel Testlerle İlgili Sonuçları	48
4.4. DTG İle İlgili Sonuçlar	53
4.4.1. Hastalık belirtilerinin şiddeti ve DTG bulguları arasındaki ilişki	54
4.4.2. Bilişsel belirtiler ile DTG bulguları arasındaki ilişki	55
5. TARTIŞMA	56

6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	67
---------------------------	----

KAYNAKLAR

EKLER

- EK 1: ARAŞTIRMA AMAÇLI ÇALIŞMA İÇİN AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU
- EK 2: ARAŞTIRMA AMAÇLI ÇALIŞMA İÇİN AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU
- EK 3: SOSYODEMOGRAFİK VERİ FORMU
- EK 4: POZİTİF ve NEGATİF SENDROM ÖLÇEĞİ (PANSS)
- EK 5: YALE BROWN OBSESYON VE KOMPULSİYON ÖLÇEĞİ (Y-BOCS)
- EK 6: REY-İŞİTSEL SÖZEL ÖĞRENME TESTİ
- EK 7: SÖZEL AKICILIK TESTLERİ
- EK 8: İZ SÜRME TESTİ A
- EK 9: İZ SÜRME TESTİ B
- EK 10: SAYI DİZİSİ TESTİ

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ALIC	: Anterior Limb of the Internal Capsule
BOLD	: Blood Oxygenation Level Dependent
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
Cho	: Kolin
Cre	: Kreatinin
Do	: Ortalama Difüzivite
DSM-IV	: Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Elkitabı-IV
DTG	: Difüzyon Tensor Görüntüleme
FA	: Fraksiyonel Anizotropi
fMRG	: Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme
KGi	: Klinik Global İzlenim Ölçeği
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
MRS	: Manyetik Rezonans Spektroskopi
NAA	: N-Asetil Aspartat
OKB	: Obsesif Kompulsif Bozukluk
PANSS	: Positive and Negative Symptoms Scale
PET	: Pozitron Emisyon Tomografisi
RİSÖT	: Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi
ROI	: Region of Interest
SCID-I	: Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders
SPECT	: Single Photon Emission Computed Tomography
SSRI	: Selective Serotonine Reuptake Inhibitors
TBSS	: Tract Based Spatial Statistics
WCST	: Wisconsin Card Sorting Test
WMS-R	: Wechsler Memory Scale-Revised
VBM	: Voxel Based Morphometry
Y-BOCS	: Yale-Brown Obsession and Compulsion Scale

ŞEKİLLER

Sayfa No:

Şekil 3.1. İncelenen beyin bölgelerinin MNI kooridatlarına denk gelen görüntüleri..... 43



TABLolar**Sayfa No:**

Tablo 3.1. DTG'de incelenmiş beyin alanlarına ait MNI koordinatları	42
Tablo 4.1. Hasta grupları ve sağlıklı kontrollerin sosyodemografik özellikleri.....	45
Tablo 4.2. Hastaların klinik özellikleri.....	46
Tablo 4.3. Hasta gruplarında klozapin tedavisine ek alınan ilaçlar	47
Tablo 4.4. Hasta gruplarının PANSS, KGi şiddet ve YBOCS puanlarının karşılaştırılması.....	47
Tablo 4.5. Hasta grupları ve sağlıklı kontrollerin bilişsel test sonuçlarının karşılaştırılması.....	49
Tablo 4.6. Klozapin hastaları ve kontrollerin bilişsel test sonuçlarının karşılaştırılması.....	51
Tablo 4.7. Hasta grupları ve sağlıklı kontrollerin FA değerleri	53
Tablo 4.8. Klozapin hastaları ve sağlıklı kontrollerin FA değerleri	54

1. GİRİŞ

1.1. Konunun Önemi ve Kapsamı

Epidemiyolojik çalışmalarda, şizofreniye eşlik eden obsesif kompulsif belirtilerin %10-64 arasında olduğu, bu hastaların %7,8 - %29,8'inin obsesif kompulsif bozukluk (OKB) tanı kriterlerini de karşıladığı gösterilmiştir (Bottas ve ark. 2005, Nolfi ve ark. 2010). Bu oranlar, genel popülasyonda gösterilen yaşamboyu %21-25 obsesif kompulsif belirti, %0,3-3 obsesif kompulsif bozukluk oranından oldukça yüksektir (Fonseka ve ark. 2014).

Şizofrenide eşlik eden obsesif kompulsif belirtiler; daha ağır pozitif ve negatif belirtiler, bozuk sosyal işlevsellik, daha fazla motor belirtiler, depresyon ve anksiyete sıklığında artış ile ilişkilidir. Bu durum da eşlik eden obsesif kompulsif belirtilerin hastalık prognozunda olumsuz etkisi ile sonuçlanmaktadır (Schirmbeck ve Zink 2013). Şizofrenide obsesif kompulsif belirti komorbiditesinde artmış risk, şizofreni ve OKB'de özellikle bazal gangliya ve frontal lob devrelerinde benzer nörobiyolojik işlevsel bozuklukların sonucu olabilir (Cavallaro ve ark. 2003, Abbruzzese ve ark. 1995, Tibbo ve Warneke 1999). Şizofreninin prodromal dönemi ve ilk epizodunda obsesif kompulsif belirtilerin yaygınlığı %9, obsesif kompulsif bozukluk yaygınlığı ise %1,5 civarında olup bu oranlar kronik hastalarda bildirilen oranlara göre oldukça düşüktür (Sterk ve ark. 2011, Shioiri ve ark. 2007). Bu durum da şizofrenide antipsikotik tedavi sırasında ya da tedavinin sonucu olarak obsesif kompulsif belirtilerin ortaya çıkışı hipotezini desteklemektedir.

Birçok olgu sunumu (Zink ve ark. 2007; 2007) olgu serisi (Englisch ve ark. 2009) ve sistematik gözden geçirmeler (de Haan ve ark. 1999, Lykouras ve ark. 2003, de Haan ve ark. 2004), atipik antipsikotik tedavisi sırasında ortaya çıkan "de-novo" obsesif kompulsif belirtileri tanımlamıştır. İkinci nesil antipsikotiklerin, şizofreni hastalarında obsesif kompulsif belirtileri daha çok indüklediği gösterilmiştir. Birçok yazar bu gözlemi reseptör profilindeki farklılıkla ilişkilendirmiştir (Meltzer ve ark. 2003). Olgu sunumları obsesif kompulsif belirtilere neden olan ilaçlar olarak daha çok klozapin, olanzapin ve risperidon üzerinde durmaktadır (Lykouras ve ark. 2003).

Farklı ikinci nesil antipsikotikler arasında obsesif kompulsif belirtiler/bozukluk en çok klozapin ile bildirilmiştir (Scheltma-Beduin ve ark. 2012).

Klozapin antipsikotik tedavide en önemli ve kaçınılmaz seçeneklerden birisidir (Kang ve Simpson 2010, Joober ve Boksa 2010). Kane ve arkadaşları (1988) klozapinin tedaviye dirençli şizofrenide önemini ilk kez kanıtlamışlardır. Günümüzde de klozapinin diğer antipsikotiklere üstün etkisi CATIE çalışmasını (McEvoy ve ark. 2006) da içeren bağımsız çalışmalarda gösterilmiştir (Asenjo ve ark. 2010). Bu nedenle klozapin, tedaviye dirençli şizofrenide ilk seçenektir. Ek olarak geniş örneklemli doğal bir izlem çalışması olan FIN11 çalışmasında klozapinin şizofrenide yaşam süresini uzattığı ve özkıyım davranışına karşı koruyucu etkisi olduğu gösterilmiştir (Tiihonen ve ark. 2009). Bu nedenle, klozapin tedavisi sırasında ortaya çıkan yan etkileri anlamak ve bunlara müdahale edebilmek, tedavinin devamlılığını sağlamak ve hastanın tedaviye uyumunu artırmak açısından önemlidir.

Klozapin kullanımından sonra gelişen obsesif kompulsif belirtiler ile ilişkili nörogörüntüleme çalışmaları kısıtlıdır. Shirmbeck ve arkadaşları (2015) ikinci nesil antipsikotik kullanan şizofreni hastalarının nöral işlemlemesinin obsesif kompulsif belirtiler ile ilişkisini fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme ile araştırmıştır. Antiserotonerjik profili daha belirgin olan klozapin ve olanzapin alan toplam 21 hasta ile antidopaminerjik profili daha belirgin olan amisülpirid ve aripiprazol tedavisi alan toplam 19 hastayı kıyaslandığında yanıt baskılanmasının değerlendirildiği bir bilişsel test sırasında ilk grup hastada orbitofrontal korteks aktivitesinde anlamlı artış görülmüştür. Obsesyonların şiddeti ile orbitofrontal korteks aktivitesinde değişme ilişkili bulunmuştur.

Bazı hastalarda ise klozapin kullanımı sonrasında obsesif kompulsif belirtilerin gelişmediği bilinmektedir. Klozapin tedavisi sırasında görülen obsesif kompulsif belirtilerin neden bazı hastalarda ortaya çıkıp bazılarında ortaya çıkmadığı halen cevabı bilinmeyen bir sorudur. Obsesif kompulsif belirtilerin patofizyolojisini aydınlatmak, bu duruma ilişkin yeni tedavi stratejileri geliştirmek adına da önemlidir.

Gözden geçirilen literatürde klozapin kullanımından sonra gelişen obsesif kompulsif belirtiler ile ilişkili nörogörüntüleme çalışmalarının kısıtlı olduğu, difüzyon tensor görüntüleme (DTG) çalışmasının ise olmadığı görülmüştür. Klozapin kullanımı sonrası obsesif kompulsif belirtileri gelişen ve gelişmeyen hastalar arasında beyindeki yapısal farklılıkları saptamak bu durumun ortaya çıkışını aydınlatmak açısından önemlidir.

Bu çalışma, klozapin tedavisi sonrası obsesif kompulsif belirtileri gelişen ve gelişmeyen hasta grubunda beyindeki yapısal değişiklikleri, bu belirtilerin bilişsel işlevler ile ilişkisini saptamaya ve karşılaştırmaya yönelik yapılan ilk çalışmadır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Şizofrenide Beyin Görüntüleme

Psikiyatride beyni yapısal açıdan değerlendirmek için bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve DTG yöntemleri kullanılırken, işlevsel açıdan metabolik sinyallerle moleküler düzeyde ölçüm yapmak veya dolaylı olarak nöronların etkinliğini değerlendirmek için pozitron emisyon tomografisi (PET), tek fotonlu bilgisayarlı emisyon tomografisi (single-photon emission computed tomography-SPECT), manyetik rezonans spektroskopi (MRS), fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (fMRG) gibi yöntemler kullanılmaktadır (Lui ve ark. 2016).

İlk kez 1976 yılında Johnstone ve arkadaşlarının BT ile yaptığı çalışmada şizofreni hastalarında sağlıklı kontrollere göre daha geniş ventrikül boyutları saptamalarının ardından şizofreni hastalarında beyin yapılarının in-vivo olarak değerlendirilebilmesi için görüntüleme ve analiz alanlarında büyük gelişmeler olmuştur (Fusar-Poli ve Meyer-Lindenberg 2016). Bu gelişmeden yaklaşık 10 yıl sonra 1980'lerde başka bir girişimsel olmayan görüntüleme yöntemi olan MRG'nin klinikte kullanılmaya başlanmasıyla birlikte çalışmalar radyasyon içermeyen bu teknik üzerinde yoğunlaşmıştır (Fusar-Poli ve Meyer-Lindenberg 2016).

Şizofrenide yapılan yapısal görüntüleme çalışmalarında sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında en sık bildirilen nöroanatomik bulgular frontal ve temporal bölgeler başta olmak üzere gri madde hacimlerinde azalma ile birlikte lateral ve üçüncü ventriküllerde ve sulkuslarda genişleme olmasıdır (Fusar-Poli ve Meyer-Lindenberg 2016). 2028 hasta ve 2540 sağlıklı kontrolün dahil edildiği, farklı beyin bölgelerini inceleyen yakın zamanlı bir meta-analizde hasta grubunda sağlıklı kontrollerle kıyaslandığında daha küçük hipokampus, amigdala, talamus ve nukleus akkumbens hacimleri, daha büyük pallidum ve lateral ventrikül hacimleri olduğu gösterilmiştir (van Erp ve ark. 2016). Haijma ve arkadaşlarının geniş örneklemli bir metaanalizinde; hiç antipsikotik kullanmamış olan hastalar ile antipsikotik tedavi alan hastalar kıyaslandığında beyaz cevher hacmi, her iki grupta da benzer oranda

azalırken, gri cevher kaybı, antipsikotik kullanmayan hastalarda daha az bildirilmiştir. Gri cevher azalması, tarama sırasında daha uzun hastalık süresi ve yüksek dozda antipsikotik ilaç ile ilişkilendirilmiş, bu bulgu da , şizofrenideki beyin dokusu kaybının, hem erken nörogelişimsel süreçlerin hem de hastalığın ilerlemesinin bir kombinasyonu ile ilişkili olabileceği şeklinde yorumlanmıştır (Haijma ve ark. 2013). Palaniyappan ve arkadaşlarının çalışmasında (2013), antipsikotik tedaviye yanıt vermeyen şizofreni hastaları, verenler ile kıyaslandığında bilateral insular, sol frontal ve sağ temporal bölgelerde girus yapılarının daha küçük olduğu saptanmıştır.

Bir çalışmada afektif küntleşme, avölüsyon ve apati gibi belirgin negatif belirtileri olan hastaların temporal lob gri cevher hacminde daha fazla azalma olduğunu bildirilmiştir (Ren ve ark. 2013). Bir çalışmada da işitme varsanıları olan şizofreni hastalarında olmayan hastalara göre orta temporal girus kortikal kalınlığının daha düşük olduğu saptanmış ve orta temporal girusun işitme varsanılarının patogeneğinde rolü olabileceğini öne sürmüştür (Cui ve ark. 2017). Ayrıca dürtüsellik ile sağ frontal pol, medial ve lateral orbitofrontal girus ve inferior frontal girus, rostral anterior singulat korteks kortikal kalınlığı arasında (Hoptman ve ark. 2014), klinik olarak psikoz yüksek risk grubu olarak adlandırılan grupta da bilateral prefrontal korteks gri madde hacmi ve üçüncü ventrikül hacmi ile olağandışı düşünce içeriği şiddeti arasında ters ilişki saptanmıştır (Chung ve ark. 2015).

Şizofrenide etkilenmiş beyin bölgelerindeki yapısal değişiklikler hakkında bilgi veren BT ve MRG çalışmalarının yanında, işlevsel değişiklikler hakkında bilgi veren fMRG, SPECT, PET, MRS gibi görüntüleme yöntemleri de kullanılmaktadır. Bu yöntemler; nöronların etkinliğinin, kan akımının, beyindeki glukoz kullanımının, bazı nörokimyasalların düzeylerinin, nöroreseptör sayısının ve etkinliğinin değerlendirilmesi yolu ile işlevsel görüntüleme sağlamaktadır.

Nöron etkinliğinin dolaylı olarak ölçülmesinde kullanılan fMRG'de sık kullanılan BOLD (blood oxygenation level dependent) yönteminde dinlenme ya da bir görev sırasındaki nöron etkinliği ile bu bölgedeki kan akımı sonucu değişen

deoksihemoglobin ve oksihemoglobinin manyetik özelliklerinden yararlanılarak görüntü elde edilmektedir. fMRI, hem görev performansı sırasında hem de dinlenme sırasında elde edilen verilerde, birbirine bağlı sinir ağlarını incelemek ve bu ağlardaki fonksiyonel bağlanmayı ölçmek için kullanılabilir. Dinlenme sırasında iken aktif olarak saptanan beyin bağlantıları, "*default mode network*" olarak adlandırılır. Şizofrenide görev ile ilişkili bağlantı bozuklukları (Williamson 2007) ve anormal *default mode network* ile ilgili kanıtlar vardır (Whitfield-Gabrieli ve ark. 2009). Ayrıca, şizofrenide, dil (Jeong ve Kubicki 2010), dikkat ve çalışma belleği (Whitfield-Gabrieli ve Ford 2012) gibi ödevlerle yetersiz *default mode network* baskılanması arasında ilişki saptanmıştır. Ancak gösterilen bu anormalliklere rağmen hala altta yatan anatomik ilişkiler tam olarak bilinmemektedir. Dauvermann ve arkadaşları (2013), psikotik belirtilere sahip yüksek risk grubundan hastalardan daha sonra şizofreni geliştirenlerde, anlamlı olarak daha düşük talamo-kortikal etkili bağlanma bildirmiştir. Bir başka çalışmada ise Stroop Testiyle değerlendirildiğinde, bilişsel kontrol işlemi sırasında sağlıklı kontrollere kıyasla şizofreni hastalarında mediodorsal talamus ve anterior singulat korteks arasında anlamlı olarak daha düşük bilateral bağlantılanma saptanmıştır (Wagner ve ark. 2013). Ayrıca Bernard ve arkadaşlarının (2017) yaptığı bir çalışmada, 26 psikoz için risk grubu ve 24 sağlıklı adolesan kontrol başlangıçta ve 12. ayın sonunda klinik olarak ve fonksiyonel görüntüleme ile değerlendirilmiş, serebello-talamo-kortikal bağlantılar ile belirtilerin ilerlemesi arasındaki ilişki araştırılmıştır. Başlangıçtaki serebello-talamo-kortikal devre bağlantısındaki bozukluğun, pozitif belirtilerin gidişi ile ilişkisi olduğu saptanmış ve bu devredeki bozuk bağlantılanmanın hastalığın pozitif belirtilerin ilerlemesini öngörmekte de işe yarayabileceği üzerinde durulmuştur. Ayrıca yapılan çalışmalarda ilk değerlendirmede saptanan anormal fMRI BOLD sinyalinin antipsikotik tedavi sonrası normale döndüğü görülmüştür (De Rossi ve ark. 2015).

PET ve SPECT, reseptörlere, taşıyıcılara veya diğer hedef moleküllere bağlanan radyoligandların uygulanması aracılığı ile dopaminle ilişkili parametrelerin ölçümü amacıyla veya alternatif olarak metabolik bir yolu izlemek için kullanılmaktadır. Nöroreseptör görüntüleme hedef reseptörlerin dağılımına yönelik

sayısal bilgi sağlamaktadır, bu şekilde şizofreni patofizyolojisine ve farmakolojik çalışmalara ışık tutmaktadır. Şizofrenideki dopamin işlev bozukluğuna, düşük presinaptik dopamin salınımına karşı D2 reseptör uyarımına karşı hipersensitivitenin olduğu presinaptik disregülasyonun neden olduğu düşünülmektedir (Thompson ve ark. 2013). Şizofrenide yapılan SPECT/PET çalışmalarında tedavi yanıtında D2 blokaj eşiğinin çok önemli olduğu bildirilmektedir. Düşük dozda antipsikotik ilaç kullanılan çalışmalarda, D2 reseptörüne bağlanma oranı %50'den az olduğunda klinik olarak da ilaca yanıt saptanmamıştır (Nordström ve ark. 1993). İlk psikotik ataktaki hastalar üzerine yapılan çift kör bir çalışmanın sonuçları, antipsikotik tedaviye yanıt verenler ile yanıt vermeyenler arasında en iyi kesme noktasının %65'lik bir D2 reseptörü bağlanma eşiği olduğunu ve bu eşik değerinin üzerinde reseptör bağlanma oranlarının klinik iyileşmeden çok, daha fazla yan etki insidansı ile ilişkili olduğunu göstermektedir (Kapur ve ark. 2000). Fervaha ve arkadaşlarının şizofrenide dopaminerjik antagonizma ile negatif belirtilerin ilişkisini araştırmak amacı ile yaptığı PET çalışmasında, başlangıçta antipsikotikle ilişkili dopamin D2/3 reseptör doluluk oranlarıyla şizofreni ve sağlıklı kontrol grupları arasında negatif belirti şiddeti arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. İzlemde antipsikotik dozu azaltılmış, reseptör doluluk oranlarında azalma saptandığı halde negatif belirti şiddetinde anlamlı bir azalma olmadığı belirtilmiştir (Fervaha ve ark. 2016).

Proton manyetik rezonans spektroskopisi (H-MRS), N-asetilaspartat (NAA), N-asetilaspartilglutamat (NAAG), kreatin, fosfokreatin (PCr), tüm kolin içeren bileşikler (tCho), glutamate, glutamin ve GABA gibi özgün moleküllere özgü rezonans piklerini ölçer. NAA, hücre içi nöronal işaretleyicidir ve düzeylerinin nöron bütünlüğünü yansıttığı düşünülmektedir. Beyaz maddeye göre gri maddede daha yüksek oranda bulunur ve nöropatolojik süreçlere duyarlılığı yüksektir. Yapılan bir metaanalizde şizofreni hastalarında frontal lob, temporal lob ve talamusta NAA düzeylerinde düşüklük olduğu bildirilmiştir (Brugger ve ark. 2011). 2017 yılında yayınlanan, 526 şizofreni ve 538 sağlıklı kontrolü içeren, H-MRS çalışmalarının gözden geçirilmesinde medial prefrontal korteks, parietal/oksipital korteks ve striatumda GABA düzeyleri

şizofreni hastaları ile sağlıklı kontroller arasında farklı bulunmamıştır (Egerton ve ark. 2017). Şizofrenide yapılan H-MRS çalışmalarının incelendiği bir gözden geçirmede ise ilaç kullanmayan hastalarda, medial prefrontal korteks ve bazal gangliyonlarda (özellikle striatumda) artmış glutamaterjik indeks düzeyleri ve hipokampusda hacim azalması ile artmış Glx düzeyleri arasında olası bir ilişki saptanmıştır (Poels ve ark. 2014).

2.2. Şizofrenide Difüzyon Tensor Görüntüleme Bulguları

Difüzyon tensor görüntüleme (DTG), su moleküllerinin difüzyonlarını değerlendirme yolu ile beyindeki mikroyapısal değişiklikleri veya patoloji sonucunda ve tedavi sonrası olan farklılıkları tanımlamak için kullanılan bir manyetik rezonans yöntemidir. Difüzyon, maddenin zamanla bir mekansal konumdan diğer konumlara transferini tarif eden rasgele bir taşınma olgusudur. Su molekülleri beyinde, beynin mikroyapısal özellikleri nedeni ile (miyelinli sinir lifleri) her yöne eşit (izotropik) olarak değil, belli doğrultularda yönlendirilmiştir (anizotropik). Anizotropi derecesinin ölçümü sinir hücrelerinin bütünlüğü ve hücrel patoloji hakkında bilgi sağlar (Le Bihan ve ark. 2001). Fraksiyonel Anizotropi (FA) ve ortalama difüzivite (Do) dokuların yapısal bütünlüğü ile ilgili belirteçlerdir. FA nicel bir ölçümdür ve 0 ile 1 arasında değerler alabilir. Dokudaki anizotropi yüksekse, o zaman difüzyonun çoğu oldukça düzenli bir yönde meydana gelir ve yapıda yüksek oranda bir yönlendirmeyi işaret eder. Bu nedenle anizotropinin azalması, bozulmuş beyaz madde bütünlüğünü öngörebilir. Do ise dokudaki ortalama difüzyonun ölçümüdür ve Do'daki artış bu bölgelerdeki immaturite, dejenerasyon ve yıkım sonucu görülebilir.

DTG görüntülerini analiz etmek için farklı yöntemler mevcuttur. Traktografi, lif yollarının muhtemel gidiş yönlerinin hesaplanarak görselleştirilmesine imkan tanır ve bu bölgeye özgül ölçümler ile lif bütünlüğü hakkında bilgi sağlar. Voksel tabanlı morfometride (VBM) ise yapısal görüntüler, stereotaksik beyin atlası üzerinde uzamsal olarak yerleştirilerek DTG ölçümlerinin voksel bazında hesaplanmasına izin verir. Daha sonra istatistiksel olarak gruplar arasında karşılaştırma yapılabilir ve bunlar bütün beyne veya elle/makine yardımı ile seçilen belirli ilgi alanlarına (ROI)

uygulanabilir. Daha yakın zamanlarda, voksel tabanlı difüzyon ölçümlerinin değişmez bir trakt bölgesi gösterimine denk geldiği trakt tabanlı uzamsal istatistik (TBSS) yöntemi geliştirilmiştir (Wheeler ve Voineskos 2014).

Şizofrenide ilk DTG çalışması Buchsbaum ve arkadaşları tarafından yayınlanmıştır ve bu çalışmada ilk kez şizofreni hastalarında prefrontal kortekste FA azalması bildirilmiştir (1998). Şizofrenideki beyaz cevher anormalliklerinin hastalığın ilk evrelerinden itibaren başladığı, hatta yüksek riskli olarak adlandırılan grupta hastalık ortaya çıkmadan önce dahi var olabildiği bilinmektedir (Parnanzone ve ark. 2017). Bir sistematik gözden geçirmede, sağlıklı kontrollerle kıyaslandığında erken başlangıçlı şizofreni hastalarının neredeyse tüm çalışmada birçok beyin bölgesindeki FA değerlerinin daha düşük olduğu bildirilmiştir (Tamnez ve Agartz 2016). Kronik şizofreni hastalarında, prefrontal ve temporal loblardaki FA azalması ve bu bölgeleri birbirine bağlayan lif demetleri, özellikle de unsinat fasikül ve singulum demetinin yanı sıra korpus kallosum ve internal kapsül anormallikleri en sık rastlanan pozitif bulgulardır (Wheeler ve Voineskos 2014, Karlsgodt 2016). Kronik hastalarda beyaz cevher anormalliklerinin ilk epizod hastalardan daha az ya da daha şiddetli olduğunu gösteren farklı kesitsel araştırmalar bulunmaktadır (Kong ve ark. 2011, Friedman ve ark. 2008, Collinson ve ark. 2014) ve bir meta-analizde uzun hastalık süresinin daha ağır beyaz cevher anormallikleriyle ilişkili olduğu bildirilmiştir (Bora ve ark. 2011). Yakın zamanda yapılan bir çalışmada ise, şizofreni hastalarının FA değerlerinin birçok beyin bölgesinde kontrol grubuna göre düşük olduğu, ancak yaş ilerledikçe FA değerlerinde kontrol grubunda anlamlı düşme görülürken, şizofreni grubunda FA değerlerinde belirgin bir düşüş saptanmadığı bildirilmiştir. Bu bulgu, şizofrenideki miyelin kaybının hastalığın başında ortaya çıkarken zaman içinde ilerlemediği şeklinde yorumlanmıştır (Kanaan ve ark. 2017). Sun ve arkadaşlarının 2015 yılında yayınladığı, tedavi almayan ilk atak 113 şizofreni hastası ile 110 eşleştirilmiş sağlıklı kontrolün beyaz cevher anormalliklerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada, şizofreninin erken dönemindeki beyaz cevher anormalliklerinin küme analizi sonunda iki farklı örüntüsü olduğu belirtilmiştir. Bir grubun (hastaların %42,5'i), sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında yaygın beyaz

cevher anormallikleri gösterirken, başka bir grubun ise (hastaların %57,5'i) sadece temel olarak sol üst longitudinal fasikül içinde sınırlandırılmış bölgesel beyaz cevher anormallikleri gösterdiği bildirilmiştir. Yaygın beyaz cevher anormallikleri gösteren grubun bölgesel anormallik gösteren grupla kıyaslandığında daha şiddetli negatif belirtileri olduğu görülmüştür (Sun ve ark. 2015). Yazarlar, şizofrenide farklı alt grupların beyaz cevher patolojisinin farklı formlarına sahip olduğu bulgusunun, nitel olarak ayrı genetik etkileri veya nörogelişimsel değişiklikleri yansıttığını ve nörobiyolojik heterojenitenin aydınlatılmasında, farklı paternlerdeki anormalliklerin ortaya konmasının önemli bir adım olabileceğini belirtmişlerdir. Yakın zamanlı bir metaanalizde ise şizofreni belirtileri ile beyaz cevher anormallikleri arasındaki ilişki araştırılmıştır. 33 farklı çalışmadan 1121 şizofreni hastasının incelendiği çalışmada, beynin farklı bölgelerinden ölçülen FA değerlerinin negatif belirtilerle ters ilişki gösterdiği ve pozitif belirtiler ve genel psikopatoloji belirtileri ile pozitif ilişkili olduğu bulunmuştur. Ancak, bu korelasyonların etki boyutlarının düşük olduğu ve klinik açıdan anlamlı olmayabileceği belirtilmiştir (Yang ve ark. 2017). Başka bir çalışmada ise sağlıklı kontrol ve şizofreni hastalarındaki özellikle reaksiyon zamanı olmak üzere genel nörobilişsel performansın öngörülmesinde FA ölçümlerinin faydalı olduğu gösterilmiş, klinik semptomatolojide ise bu faydanın daha az olduğu belirtilmiştir (Roalf ve ark. 2015). Ayrıca bir çalışmada psikozun başlangıcında beyaz cevher bağlantısalılığı daha iyi olan hastaların antipsikotik tedaviye daha iyi yanıt verdiği gösterilmiş, ancak, tedavi yanıtı sonrası DTG ile bu hastalarda belirli bir yapısal değişiklik saptanamamıştır (Crossley ve ark. 2016). Aşağıda şizofreni hastalarında yapılan DTG çalışmalarında sıkça araştırılmış olan beyin bölgelerinin DTG bulgularına kısaca değinilmiştir.

Korpus kallozum beynin sağ ve sol hemisferlerini birbirine bağlayan beyin bölgesidir. Şizofreninin farklı beyin bölgeleri arasındaki bir bağlantı hastalığı olması hipotezine dayanılarak bazı çalışmalarda korpus kallozum üzerine odaklanılmaktadır. Şizofreni belirtilerinin bazılarının, serebral hemisferler arasındaki iletişime aracılık eden büyük miktarda beyaz cevher yolları olan korpus kallozum anormalliklerinden kaynaklanabileceği öne sürülmüştür (Sivagnanasundaram ve ark.

2007). Yakın zamanda yapılan bir metaanalizde şizofreni hastalarında DTG yöntemi ile korpus kallozumu inceleyen 22 farklı çalışmada 729 şizofreni hastası ve 682 sağlıklı kontrol grubu incelenmiş, korpus kallozumdaki hem genu hem de splenium bölgesindeki toplam FA değerleri şizofreni grubunda daha düşük bulunmuştur. Ayrıca benzer bulgunun hem ilk epizod şizofreni için hem de kronik şizofreni için anlamlı olarak geçerli olduğu gösterilmiştir (Zhuo ve ark. 2016). Çalışmalardaki farklı sonuçların ise yöntemsel farklılıklardan kaynaklanabileceği ve ayrıca farklı çalışmalardaki hasta gruplarının heterojen olması ile ilgili olabileceği düşünülmektedir (Zhuo ve ark. 2016). Ayrıca korpus kallozumda azalmış FA değerlerinin, pozitif psikotik belirtilerin şiddeti (Whitford ve ark. 2010) ve kötü tedavi yanıtı ile (Mitelman ve ark. 2007) ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur.

Frontal korteks, talamus ve striatumu içeren devreler bilişsel ve duygusal işlevlerin düzenlenmesinde önemli rol oynayan ve birbiri ile ilişkili beyaz ve gri madde yapılarından oluşmaktadır. Yakın zamanlı bir çalışmada da prefrontal korteks ve kaudal anterior singulatı bağlayan yollar için FA değerleri, motor hız, yürütücü işlevler, problem çözme ve kategori tamamlama ile pozitif, hastalık süresi ile ise negatif ilişkili bulunmuştur (Molina ve ark. 2017). Joo ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise şizofreni hastalarında sağlıklı kontrollerle kıyaslandığında sol ventral posterior singulat korteks-orta temporal girus traktında FA azalması tespit edilmiştir. Ayrıca bu traktta sağlıklı kontrollerde tespit edilen asimetrisinin şizofreni hastalarında olmadığı belirtilmiş, asimetri düzeyi ile klinik ya da nörokognitif değişkenler arasında ilişki saptanmamıştır (Joo ve ark. 2017). Sol frontal - parietal lobdaki FA değerleri ile PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale for Schizophrenia) pozitif alt puanı arasında negatif bir ilişkiyi gösteren bir çalışma da vardır (Cui ve ark. 2011).

Frontal ve temporal loblar, büyük lif yol olarak düşünülen unsinat fasikül aracılığıyla bağlanır. Süperior longitudinal fasikül, frontal lobu oksipital ve temporal alanlara bağlarken inferior longitudinal fasikül ve unsinat fasikül, orbito-frontal ile anterior ve medial temporal lobları birbirine bağlayan anterior temporo-frontal lif

yollarıdır. Unsinat fasikülün, epizodik bellek, dil, semantik geri çağırma ve sosyal duygusal işleme konularında rol oynadığı varsayılmaktadır. Aynı zamanda üst düzey nesne algılanması ve nesne belleği ile de ilişkilidir. Şizofreni hastalarında FA ile dikkat, uzaysal bellek, sensorimotor alanda bozulma ve duygulanımın pozitif korelasyonunun gözlendiği bir çalışmada bu bulgular, unsinat fasiküldeki mikroyapısal değişikliklerin şizofrenide altta yatan bilişsel işlev bozukluğuna katkıda bulunabileceği şeklinde yorumlanmıştır (Singh ve ark. 2016). Erken evre şizofreni hastalarıyla yapılan bir çalışmada hasta grubunda sol inferior longitudinal fasikülde FA değerlerinde azalma görülmüş, pozitif ve negatif belirti şiddeti ve depresyon düzeyi ile bu azalma pozitif ilişkili bulunmuştur (Hatton ve ark. 2014). Bir çalışmada da sağ inferior longitudinal fasikül FA değerleri sağlıklı kontrollerle kıyaslandığında şizofreni grubunda daha düşük bulunmuş, bu düşüklüğün pozitif belirtilerle ilişkili olduğu bildirilmiştir (Seitz ve ark. 2016).

Limbik sistem liflerinin ikisi de, geriye doğru singulat girusdan entorinal kortekse ve temporal loba, öne doğru ise premotor, prefrontal bölgelere ve striatuma doğru çıkan singulum lifleridir. Forniks, hipokampusu mamiller cisim, nükleus akumbens, medial prefrontal korteks ve septal bölgelere bağlar ve böylece hipokampus için ana çıktı ve girdi yolu olarak görev yapar. Talamik radyasyonlar, serebral korteks ve talamus arasında işlevsel bir halka sağlayan projeksiyon lifleridir. Bu liflerin putamen ile talamus kaudat çekirdeği bölgesi arasında bulunan kısmı internal kapsüle dönüşerek devam eder. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada sağlıklı kontrollerle kıyaslandığında şizofreni hastalarında sağ singulum lifinde FA azalması saptanmış, bu azalmanın bellek performansı ve işlem hızı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (Seitz ve ark. 2016). Ayrıca şizofreni hastalarında sağ anterior talamik radyasyonda FA azalması gösteren bir çalışmada, edilgenlik (passivite) fenomeninin ve negatif belirtilerin bu bölgedeki FA değerleri ile pozitif ilişkili olduğu belirtilmiştir. Aynı çalışmada pozitif formal düşünce bozukluğu ile sağ singulum demeti FA değerleri arasında negatif bir ilişki saptanmıştır (Bopp ve ark. 2017). Diğer bir çalışmada sağ internal kapsülün ön bacağındaki FA azalması bilişsel test performansı ile ilişkili bulunmuştur (Wagner ve ark. 2015). Levitt ve arkadaşlarının (2010)

yaptığı çalışmada ise internal kapsülün ön bacağı FA değerleri sağlıklı kontrollerle kıyaslandığında şizofreni grubunda anlamlı fark göstermemekle birlikte, şizofrenide belirtilen bölgedeki FA'nın uzamsal ve sözel bildirimsel/epizodik bellek performansının iyi bir yordayıcısı olduğu bildirilmiştir.

Arkuat fasikül, süperior temporal girusun kaudal kısmından kaynaklanan ve lateral prefrontal korteks, üst ve orta frontal bölgelere uzanan bir lif yoludur. Bir metaanalizde işitme varsanıları olan şizofreni hastaları ile sağlıklı kontroller kıyaslanmış, sol arkuat fasikülde düşük FA değerleri ile işitme varsanıları arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır (Geoffroy ve ark. 2014). Öte yandan, başka çalışmada ise işitme varsanıları olan ve olmayan tedaviye dirençli şizofreni hastaları incelenmiş, işitme varsanısı olan şizofreni hastalarında sol arkuat fasiküldeki FA değerleri olmayan gruba göre anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır. Varsanıların şiddeti ile FA değerleri arasında anlamlı bir pozitif ilişki saptanırken, PANSS toplam değerleri ile arkuat fasikül bütünlüğü arasında anlamlı bir ilişki olmadığı bildirilmiştir (Psomiades ve ark. 2016). Erken evre şizofreni hastalarının, traktografi yöntemi ile değerlendirildiği bir çalışmada, sağlıklı kontrollerle kıyaslandığında sağ arkuat fasikülde FA azalması saptanmış, bu azalmanın pozitif belirti şiddeti ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (Seitz ve ark. 2016).

Frontooksipital fasikül frontal lobdan geriye doğru uzanır ve temporal ve oksipital loblara yayılır. Şizofreni hastaları ile sağlıklı kontrollerin karşılaştırıldığı çalışmalarda superior ve inferior frontooksipital fasikül FA değerinin anlamlı derecede daha düşük olduğu gösterilmiştir (Kunimatsu ve ark. 2008, Seal ve ark. 2008).

Farklı yaş ve hastalık evrelerinde olan, farklı belirti kümelerinin olduğu hastalardaki nöroanatomik farklılıkların anlaşılması, müdahalelerimizi daha iyi hedefleyebilmek için önemli bir adımdır. Ayrıca, yeni müdahalelerinin beyaz cevher üzerindeki etkisini keşfetmek, tedavilerin kendilerini daha iyi anlamamıza ve yeni tedaviler geliştirmemize yardımcı olabilir (Karlsgodt 2016). DTG ile yapılan çalışmalar da bu açıdan şizofreninin nörobiyolojisini anlamak ve yeni tedaviler geliştirmek açısından oldukça önemli görünmektedir.

2.3. OKB'de Beyin Görüntüleme

OKB'de nörogörüntüleme çalışmaları daha çok fizyopatoloji ile ilişkili olduğu düşünülen kortiko-striato-talamo-kortikal devre üzerine yoğunlaşmıştır. Yapısal görüntülerin değerlendirildiği çok merkezli bir çalışmada 412 OKB tanılı hasta ile 368 sağlıklı kontrolün beyin görüntüleme bulguları değerlendirilmiş, hasta grubunda sağlıklı kontrollerle kıyaslandığında dorsomedial prefrontal korteks, anterior singulat korteks ve inferior frontal girusu da içeren her iki hemisfer frontal bölgelerde gri ve beyaz maddede hacim azalması bildirilmiştir. Ayrıca hasta grubunda sağlıklı kontrollere kıyasla serebellar gri cevher hacminin anlamlı olarak daha fazla bulunduğu gösterilmiştir. Bu sonuçlar, fronto-striatal, (para)limbik devrelerin ve serebellumun OKB'nin patofizyolojisinde rol oynuyor olabileceği şeklinde yorumlanmıştır (de Wit ve ark. 2014). Tüm beyin voksel temelli morfometrik çalışmaların sistematik olarak gözden geçirildiği bir çalışmada klasik "afektif" orbito-fronto-striatal devreye ek olarak "yürütücü" devre olarak da bilinen dorsolateral prefronto-striatal devrenin kortikal kısmında da hacim azalması olduğu bildirilmiştir (Piras ve ark. 2015).

Fonksiyonel görüntüleme çalışmalarında ise en tutarlı bulgular, erişkin ve pediatrik OKB hastalarında lateral ve medial orbitofrontal kortekste artmış aktivasyona işaret etmektedir (Menzies ve ark. 2008, Fitzgerald ve ark. 2011). OKB'nin patofizyolojisinde işaret edilen bölgelerden biri olan bilateral kaudat çekirdeklerin başında etkinlik artışı olduğu, erişkin ve pediatrik hasta gruplarında farklı çalışmalarda gösterilmiştir (Menzies ve ark. 2008, Baxter ve ark. 1988, Whiteside ve ark. 2004, Abramovitch ve ark. 2012). Bunlara ek olarak, anterior singulat kortekste istirahat durumu ve belirti ile indüklenen durumlarda etkinlik artışı olduğu saptanmıştır (Breiter ve ark. 1996, Koch ve ark. 2012, Perani ve ark. 1995). Bu bulgular, OKB hastalarında direkt ve indirekt devrelerde dengesizliğe işaret etmektedir (Pauls DL ve ark. 2014). OKB hastalarında, dorsolateral prefrontal korteks ve parietal loblar da dahil olmak üzere diğer beyin bölgelerinde de işlevsel anormallikler olduğu gösterilmiştir (Swedo ve ark. 1989, Daugherty ve ark. 2002, Nakao ve ark. 2009). OKB hastalarında prefrontal ve striatal bölgeler arasında

anormal işlevsel bağlantılanmayı gösteren fonksiyonel görüntüleme çalışmalarının, OKB patofizyolojisinde kortiko-striato-talamo-kortikal bozukluk modelini desteklediği bildirilmektedir (Pauls ve ark. 2014). OKB'de yapılan H-MRS çalışmalarının gözden geçirildiği bir çalışmada, toplam 28 çalışma incelenmiş, 10 çalışmada OKB hastalarında sağlıklı kontrollerle kıyaslandığında bir ya da daha fazla beyin bölgesinde azalmış NAA pikleri saptanmıştır. Anterior singulat korteks ve kaudat çekirdeğin özel olarak incelendiği 12 çalışmanın 5'inde anterior singulat kortekste, 4'ünde ise kaudat nükleusta azalmış NAA pikleri saptanmıştır. Azalmış NAA piklerinin, bahsedilen bölgelerde kalıcı nöron hasarı ile ilgili olabileceği gibi bildirilmiş, tedavi sonrasında NAA seviyelerinin normale döndüğünü gösteren iki çalışma olması nedeni ile bu durumun geri dönüşlü bir bozukluk da olabileceği belirtilmiştir. (Brennan ve ark. 2013). Rosenberg ve arkadaşları (2000), OKB hastalarında saptanan sol kaudat çekirdeğin başında artmış bir Glx pikinin paroksetin tedavisi sonrası belirti azalması ile azaldığını bildirmişse de, diğer çalışmalar bu bulguyu tekrarlamamıştır ve dört uzunlamasına çalışma, tedaviden sonra Glx pikinde herhangi bir değişiklik göstermemiştir (Brennan ve ark. 2013).

2.4. OKB'de Difüzyon Tensor Görüntüleme Bulguları

OKB'de beyaz cevher anormalliklerinin saptanmaya başlanmasından sonra DTG çalışmalarına olan önem de artmıştır. Yetişkin hastalarda yapılan çalışmaların çoğu, sağlıklı kontrollere kıyasla birçok farklı beyin bölgesinde azalmış FA değerleri bildirmiştir. OKB'de yapılan DTG çalışmalarının gözden geçirildiği bir çalışmada erişkin hastalarda beyaz cevher bütünlüğünün en sık azaldığı yerler, singulat lifler, korpus kallozum ve internal kapsülün ön bacağı (Anterior Limb of the Internal Capsule - ALIC) olarak belirtilmiş, bu bulguların OKB'de kortiko-striato-talamik devrede öne sürülen bozuklukla uyumlu olduğu görüşü vurgulanmıştır (Koch ve ark. 2014). Korpus kallozum ve singulat lifler OKB'de sağlıklı kontrollere kıyasla FA değerlerinde düşüklüğün en sıklıkla bildirildiği bölgelerdir (Szezske ve ark. 2005, Admon ve ark. 2012, Benedetti ve ark. 2013, Fontenelle ve ark. 2011, Bora ve ark. 2011, Nakamae ve ark. 2011, Garibotto ve ark. 2010). Ayrıca ALIC (Nakamae ve ark.

2011), uncinat fasikül (Benedetti ve ark. 2013), parietal bölge (Menzies ve ark. 2008) ve supramarjinal girusta (Szezske ve ark. 2005) da azalmış FA değerleri bildiren çalışmalar mevcuttur. Farklı beyin bölgelerinde azalmış FA değerlerini gösteren çalışmalar dışında artmış bağlantısallığın göstergesi olarak sağlıklı kontrollere göre bazı beyin bölgelerinde daha yüksek FA değerleri gösteren (Li ve ark. 2011, Yoo ve ark. 2007, Nakamae ve ark. 2008); ya da hem artmış hem azalmış FA değerleri olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur (Ha ve ark. 2009, Menzies ve ark. 2008). Beyaz madde değişikliklerinin klinik belirtiler ile ilişkisine bakıldığında obsesif kompulsif belirti şiddeti ile beyaz cevher değişiklikleri arasında ilişki olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (Admon ve ark. 2012, Garibotto ve ark. 2010, Li ve ark. 2011, Ha ve ark. 2009) ve bu değişikliklerin antidepresan tedavi sonrası geriye döndüğünü gösteren çalışmalar da vardır (Fan ve ark. 2012, Yoo ve ark. 2007). Bu durumda OKB'de görülen beyaz madde değişikliklerinin geri dönüşlü olabileceği, hastalığa özgü olmaktan çok belirtilerle ilgili olduğu şeklinde yorumlanmıştır (Koch ve ark. 2014).

2.5. Şizofrenide Nörobilişsel Bozukluklar

Şizofreni seyrinde görülen nörobilişsel bozukluklar, Emil Kraepelin'in "*dementia praecox*" tanımlamasından bu yana bilinmektedir. Tipik olarak, şizofreni hastaları nöropsikolojik ölçümlerin çoğunda sağlıklı bireylere kıyasla normalden yaklaşık 1 - 2 standart sapma daha düşük performans göstermektedir (Heinrichs ve Zakzanis, 1998). Yapılan çalışmalarda şizofrenide, sözel ve görsel bellek, çalışma belleği, işlem hızı, dikkat, yürütücü işlevler ve sosyal biliş dahil olmak üzere birçok bilişsel alanda bozulma bildirilmiştir (Lepage ve ark. 2014, Woodward 2016, Morales Munoz ve ark. 2017, Schaefer ve ark. 2013, Reichenberg ve Harvey 2007, Green ve Harvey 2014, Kahn ve Keefe 2013, Bora ve ark. 2011;2015). Şizofrenideki bilişsel bozulma klinik açıdan çok önemlidir ve bu hastalıkta görülen işlev bozukluğunun en önemli belirleyicilerinden biridir (Fu ve ark. 2017).

Birçok çalışma psikozun ortaya çıkmasından çok önce nörogelişimin erken evrelerinde zihinsel ve bilişsel bozulmanın ortaya çıktığını, hastalık seyri boyunca da

devam ettiğini göstermektedir (Schaefer ve ark. 2013, Bora ve ark. 2017, Woodward ve ark. 2014, Lepage ve ark. 2014, Fu ve ark. 2017). Bu durum, şizofreninin nöro gelişimsel hipotezini desteklemektedir. Yapılan çalışmalarda tekrar eden bulgulara göre bir görüş birliği oluşturmak ve önerilerde bulunmak üzere toplanan bir komite tarafından şizofrenide nörobilişsel bozukluğun temel boyutları olarak 7 farklı alan tanımlanmıştır: (i) çalışma belleği: yaklaşık 5-20 saniyelik kısa periyotlar için bilgileri muhafaza etme ve yönetme kabiliyeti; (ii) sözel öğrenme ve bellek: sözel bilgiyi daha uzun süre hatırlamak; (iii) dikkat/uyanıklık: diğer uyaranlar tarafından dikkati çelinmeden eldeki görev üzerinde odaklanabilme becerisi; (iv) işlem hızı: basit görevlere hızlı yanıt vermek; (v) sosyal biliş: yüz ifadelerini tanımak ve anlamlarını anlamak; (vi) problem çözme: etkili strateji uygulaması; (vii) görsel öğrenme ve bellek: görsel bilgiyi birkaç dakikadan yıla uzayan daha uzun süreler için hatırlama yeteneği (Nuechterlein ve ark. 2004).

Çalışma belleği, yaklaşık 5-20 saniyelik kısa periyotlar için bilgileri muhafaza etme ve yönetme kabiliyeti olarak tanımlanmaktadır. Çalışma belleği bozukluğu, şizofrenide temel bir bozukluk olarak görülmekte ve şizofreni ile ilişkili bilişsel bozuklukta yeni tedavilerin geliştirilmesi için önemli bir hedef alanı olarak tanımlanmaktadır (Barch ve Smith 2008). Yapılan metaanalizlerde şizofreni hastalarında işlem belleğinde ortadan ağıra kadar değişen derecelerde bozukluk olduğu bildirilmiştir (Aleman ve ark. 1999, Dickinson ve ark. 2007). İşlem belleğini değerlendirmek amacı ile ileri ve geri sayı dizisi testi, harf-sayı sıralama testi, aritmetik beceri testleri, sözel/sözel olmayan işlem belleği testleri gibi farklı testler kullanılmaktadır (Reichenberg ve Harvey 2007). İşlem belleği, görevin yerine getirilmesi için hangi temsili modalitenin gerekli olduğuna bağlı olarak sözel veya görsel-mekansal olarak iki farklı modaliteye ayrılmaktadır (Lee ve Park 2005). Bir metaanaliz sonucuna göre, bu konuda yapılan 124 farklı çalışma incelenmiş, şizofreni hastalarında sağlıklı kontrollerle kıyaslandığında hem sözel hem de görsel-uzamsal modalitelerle ilgili testlerde bozukluk saptanmış, farklı modaliteler ya da işlem belleğini ölçen farklı testler arasında işlem belleği performansı açısından anlamlı bir fark görülmemiştir (Lee ve Park 2005).

Sözel ve görsel öğrenme/bellek; sözel ya da görsel bilgiyi birkaç dakikadan yıla uzayan daha uzun süreler için hatırlama yeteneği olarak ifade edilebilir. Sözel ve görsel bellek olarak iki farklı şekilde incelenebilir. Birçok sınıflandırma şeması, bildirimsel bellek ve bildirimsel olmayan bellek olarak iki tür uzun süreli bellek tanımlamıştır. Bildirimsel bellek, hem episodik belleği (olaylar ile ilişkili bellek) hem de semantik belleği (bilgiler için bellek) kapsarken, bildirimsel olmayan bellek; basit klasik koşullanma, ilişkisel olmayan öğrenme, priming ve prosedürel belleği kapsar. Sözel bildiri belleğinden farklı olarak, bildirimsel olmayan bellek, herhangi bir şeyin öğrenildiğine dair bilinçli bir farkındalık olmadan gerçekleşebilir (Otto ve Eichenbaum 1992). Belleğin işlevi objektif ölçümler ile değerlendirildiğinde, şizofreni hastalarının çoğunun performansı sağlıklı bireylerden düşüktür (McKenna ve ark. 1990). Birçok metaanalizde tutarlı olarak şizofreni hastalarında hem yakın hem de gecikmiş sözel ve sözel olmayan bellek performansında ciddi bozukluk gösterilmiştir (Heinrichs ve Zakzanis 1998, Aleman ve ark. 1999, Dickinson ve ark. 2007, Fioravanti ve ark. 2005). Bazı yazarlar, bu hastaların kötü bellek performansını geri çağırma ve tanıma işlevlerindeki bozukluğa bağlamışlardır (Gold ve Harvey 1993). Aleman ve arkadaşlarının metaanalizine (1999) göre, şizofreni hastalarında görülen bellek bozukluğunun şiddeti yaş, ilaç kullanımı, hastalık süresi, psikopatolojinin şiddeti veya pozitif belirtilerden etkilenmezken negatif belirtilerin şiddeti ile bellek bozukluğu arasında küçük ancak anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Aynı zamanda sözel ve sözel olmayan (görsel) bellek performans bozukluğu arasında anlamlı bir fark görülmediği bildirilmiştir (Aleman ve ark. 1999). Başka bir metaanalizde yine şizofrenide sözel ve sözel olmayan bellek performans bozukluğunun farklı olmadığı bildirilmişken, bununla birlikte sözel olmayan bellek bozukluğu ile ilgili çalışmaların daha heterojen sonuçlarının olduğu ve sözel bellek bozukluğunun daha geçerli bulguları olduğu vurgulanmıştır (Heinrichs ve Zakzanis 1998).

Dikkat; diğer uyaranlar tarafından çelinmeden eldeki görev üzerinde odaklanabilme becerisi olarak tanımlanmaktadır. Nöropsikolojik testlerin uygulanması ya da deneysel nöropsikolojiden çok önce Bleuler ve Kraepelin tarafından şizofreninin ilk tanımlandığı dönemlerde dikkat sorunları da temel bir

sorun olarak belirtilmiştir. Posner ve Petersen (1990) dikkatin, tek bir bileşenden oluşan bir yapı olmadığını; uyanıklık, yönelme (orienting) ve yürütücü kontrol şeklinde üç farklı ağdan oluştuğunu ve dikkatin kaynağını anatomik alanların özel bir sisteminin oluşturduğunu öne sürmüştür. Dikkatin farklı bileşenlerini değerlendirmek için sayı dizisi testi, sürekli performans testi, stroop testi, iz sürme Testi gibi farklı testler uygulanabilmektedir. Farklı metaanaliz sonuçlarına göre şizofrenide dikkat kategorisinde ortadan ağıra değişen derecelerde bozukluk saptanmıştır (Heinrichs ve Zakzanis 1998, Dickinson ve ark. 2007, Fioravanti ve ark. 2005).

İşlem hızı; farklı bilişsel görevlerin gerçekleştirilebileceği hızı ifade eder. Psikometrik olarak, işlem hızı, bir kişinin kısa bir sürede tamamlayabileceği basit bir görevin deneme sayısı ile ölçülür. İşlem hızı; algısal süreçler, kayıt ve geri çağırma işlemleri, aktif hafızada tutulan bilgilerin dönüşümü ve karar süreçleri dahil olmak üzere birçok daha yüksek bilişsel işlemi de içermektedir. Wechsler Zeka Testi Digit Symbol alt ölçeği gibi kodlama testleri, şizofreni de dahil olmak üzere geniş nöropsikiyatrik durumlara (Lezak ve ark. 2004) karşı duyarlıdır, ancak belirli bir beyin sistem yapısı veya işlevi ile bağlantılı değildir. Bu testte denekler uzun sayı dizilişiyle ilişkili sembolleri girmek için 9 haneli sayı-sembol çifti anahtarı kullandıklarından, bir dizi düz ileri tarama, eşleştirme, değiştirme ve yazma işlemlerinin hızlandırılmış performansını yansıtmaktadır. Bir meta-analizde (Dickinson ve ark. 2007) şizofrenide işlem hızının hem basit hem de daha karmaşık görevler sırasında muhtemelen ciddi ve önemli bozulmayı göstermekte olduğunu belirtilmiştir.

Sosyal biliş; kişinin bulunduğu çevrede sosyal uyarıları anlama, tanıma, işleme ve uygun şekilde kullanma ile ilgili bir dizi nörobilişsel süreç olarak tanımlanır (Adolphs 2009). Sosyal biliş birçok farklı alt bölümlerden oluşan karmaşık bir yapıdır. Şizofreni-spektrumu araştırmaları alanında uzmanlardan oluşan bir panel tarafından belirlenen önemli sosyal biliş alanları; duygu işleme (duyguları algılama ve uygun kullanma becerisi), zihin teorisi (kendi ve diğerlerinin zihinsel durumlarını çıkarabilme yeteneği), sosyal algılama (başkalarındaki sosyal ipuçlarını çözme ve çözme becerisi) ve atıf tarzı (sebepleri açıklama veya sosyal etkileşimler ve olayları

anlamlandırma becerisi) olarak belirtilmiştir (Pinkham ve ark. 2014). Her sosyal biliş alanını hangi ölçümlerin en iyi değerlendireceği hakkında henüz bir görüş birliği olmadığı belirtilmektedir. Bazı yazarlara göre, duygu işleme ile ilgili bozuklukların aşikar psikotik belirtilerin başlamasından çok önce ortaya çıkması duygu işlemenin psikoz için bir yatkınlık faktörü görevi görebileceği fikrini desteklemektedir (Addington ve ark. 2008). Bir gözden geçirmede şizofrenide sosyal biliş ile ilgili yapılan çalışmalar gözden geçirilmiş, zihin kuramı bozukluğunun ilk epizod psikoz hastalarında da mevcut olduğu ve bu bozuklukların sonraki hastalık evrelerinde gözlemlenen kadar şiddetli olduğu ortaya konmuştur (Healey ve ark. 2016).

Yürütücü işlevler; çevresel taleplere yönelik olarak bilişsel ve davranışsal yanıtların sürdürülmesi/değiştirilmesi yolu ile davranışın kontrolü ve uzun süreli hedefe yönelik davranışa izin verilmesini sağlar. Bu kontrol, mevcut ve gelecekteki koşulların göz önüne alınmasını, tepki alternatiflerinin üretilmesi ve değerlendirilmesini, belirli bir eylem planının seçilmesini ve uygulanmasını ve çevresel geribildirim tepki olarak izleme/yeniden değerlendirme yapılmasını gerektirir. Bu tür becerilerin altında; uzun vadeli bilgi dağarcığını araştırmak, soyutlama ve planlama, karar verme becerileri, başlatma, kendini izleme, zihinsel esneklik ve daha uzun vadeli hedefler amacıyla acil yanıtların engellenmesi dahil farklı yeteneklerin olduğu düşünülmektedir (Palmer ve Heaton 2000). Şizofreni konusundaki yürütücü işlevler ile ilgili çalışmalarda en sık kullanılan testler Wisconsin Kart Eşleme Testi, Stroop testi, Kontrollü Kelime Çağrışım Testi ve İz Sürme Testidir. Farklı metaanalizlerde şizofreni hastalarında farklı yürütücü işlev ile ilgili testlerde bozukluk tekrarlayan şekilde gösterilmiştir (Johnson-Selfridge ve Zalewski 2001, Fioravanti ve ark. 2005, Heinrichs ve Zakzanis 1998, Zakzanis ve Heinrichs 1999, Dickinson ve ark. 2007, Laws 1999). Yürütücü işlevlerle ilişkili diğer bir bölüm de, uzun süreli bellek veya semantik bellekteki bilgiye erişme ve geri çağırma becerisidir. Akıcılık görevlerinin, uzun süreli hafızayı araştırmak, "organize arama stratejisi" kurmak için etkin bir strateji oluşturma yeteneğini yansıttığı düşünülmektedir (Lezak ve ark. 2004). Şizofreni hastaları hem fonemik hem de semantik akıcılık görevlerinde ciddi bozulma gösterse de semantik akıcılıktaki

bozulma fonemik akıcılığa göre daha fazladır (Bokat ve Goldberg 2003, Henry ve Crawford 2005).

2.6. OKB'de Nörobilişsel Bozukluklar

OKB'nin kortiko-striato-talamo-kortikal modeline göre, frontostriatal aktivitenin bozulması, bu sistemin aracılık ettiği bilişsel alanlardaki işlev bozukluğuyla ilişkilendirilebilir. Bununla birlikte, OKB olan erişkin ve pediatrik hastalardaki nöropsikolojik çalışmaların sonuçları fonksiyonel görüntüleme bulgularından daha tutarlı görünmektedir (Abramovitch ve ark. 2012; 2013, Kuelz ve ark. 2004). Kortiko-striato-talamo-kortikal modele göre OKB'de yürütücü işlevlerde bozulma ya da yavaşlama; yanıt önleme, ödül ilişkili karar verme, ödev planlama ve değiştirmede bozukluk gibi belirtiler görülebileceği öne sürülmektedir. Bazı yazarlar, bozulmuş yanıt önlemenin, OKB'nin nöropsikolojik bir endofenotipi olabileceğini öne sürmüştür (Chamberlain ve ark. 2005). Yanıt önlemeyi değerlendirmek için kullanılan en yaygın testler yap/yapma (go/no-go) testi, Stroop testi ve stop signal testidir. Bazı araştırmalar OKB hastalarının yap/yapma testinde daha fazla commission (yapma görevi) hatası yaptığını bildirmişse de (Abramovitch ve ark. 2011, Penades ve ark. 2007) bazı araştırmalarda sağlıklı kontrollere göre bir fark bulunmamıştır (Boone ve ark. 1991, Rao ve ark. 2008).

OKB nöropsikolojik araştırmalardaki belki de en ilgi uyandırıcı bulgular, çoğu araştırmada Rey karmaşık figür testi (RCFT) kullanılarak değerlendirilen sözel olmayan bellek ile ilgilidir. Bir çalışmada, görsel-uzaysal bilgileri kodlama ve yürütücü işlevlerle ilişkili bozuklukların, OKB hastalarında RCFT'ndeki kötü performansla ilgili olduğunu göstermiştir (Savage ve ark. 1999). Organizasyonel stratejileri geliştirmeyi amaçlayan bir bilişsel yeniden eğitim sonrasında, OKB olan hastaların RCFT'de performans artışı gösterdiği ve bu artışın kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha fazla olduğu bulunmuştur (Buhmann ve ark. 2006).

Birçok çalışma, OKB hastalarının, Wisconsin kart eşleme testinde (WCST) perseveratif hataları daha yüksek oranda gösterdiklerini ve geri bildirim sonrasında da yanıtları değiştirme yeteneklerinin bozuk olduğunu göstermektedir (Cavedini ve

ark. 2010, Okasha ve ark. 2000). Ayrıca, OKB hastalarında WCST'deki hatalar ile sol frontal korteks ve sol kaudat aktivasyonu arasında pozitif yönde ilişkili bulunmuştur (Lucey ve ark. 1997).

Özetle, nöropsikolojik çalışmaların sonuçları heterojen olmakla birlikte, genellikle OKB hastalarının yürütücü işlevler ile ilişkili testlerde daha düşük performans sergilediği görüşünü desteklemektedir. Başarılı bir tedaviden sonra nöropsikolojik test performansının arttığına ve OKB hastalarında yürütücü işlev görevlerinin yerine getirilmesi sırasındaki frontostriatal etkinliğin değiştiğine ilişkin bulgular da bu görüşü desteklemektedir (Pauls ve ark. 2014).

2.7. Şizofrenide Obsesif Kompulsif Belirtiler

Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda, şizofreniye eşlik eden obsesif kompulsif belirtilerin %10-64 arasında olduğu, bu hastaların %7,8 ile %29,8'inin obsesif kompulsif bozukluk tanı kriterlerini karşıladığı gösterilmiştir (Bottas ve ark. 2005, Nolfi ve ark. 2010). Epidemiyolojik çalışmalarda oranların heterojenliğini gidermek için, Achim ve arkadaşları tarafından yapılan bir meta-analiz (2011), şizofrenide kaygı bozukluklarının birleştirilmiş prevalans oranlarını incelemiş ve obsesif kompulsif bozukluk için ortalama %12,1 oranını belirlemiştir. Bu oranlar, genel popülasyonda gösterilen yaşamboyu %21-25 obsesif kompulsif belirti, %0,3-3 obsesif kompulsif bozukluk belirti oranından oldukça yüksektir (Fonseka ve ark. 2014).

Bazı çalışmalarda, şizofrenide eşlik eden obsesif kompulsif belirtilerin özellikle ilk atak hastalarda pozitif ve negatif belirtilere karşı koruyucu bir etkisi olduğu iddia edilmiştir (Tibbo ve ark. 2000, Guillem ve ark. 2009, Poyurovsky ve ark. 1999). Ancak daha çok sayıda çalışmada ise obsesif kompulsif belirtilerin eşlik ettiği şizofreni hastalarında eşlik etmeyenlere göre daha ağır pozitif ve negatif belirtiler (Kayahan ve ark. 2005, Sa ve ark. 2009, Tiryaki ve Ozkorumak 2010, Ongur ve Goff 2005, Hwang ve ark. 2000), erken psikoz başlangıç yaşı (Sheltema-Beduin ve ark. 2012), daha uzun hastalık süresi (Sheltema-Beduin ve ark. 2012), daha yoğun klinik tedavi kullanımı (Hwang ve ark. 2000), hastanede daha uzun ve sık yatış (Berman ve

ark. 1995, Hwang ve ark. 2000) bildirilmiştir. Obsesif kompulsif belirtilerin komorbid olduğu hastalarda motor (Krüger ve ark. 2000, Mukhopadhyaya ve ark. 2009) ve bilişsel işlevlerde daha fazla bozulma vardır. Yürütücü işlevler (Hwang ve ark. 2000, Lysaker ve ark. 2002), görsel-mekansal beceriler, gecikmiş sözel olmayan bellek, dürtü inhibisyonu, set değiştirme (kognitif shifting) gibi görevlerde daha kötü nörobilişsel performans gösterilmiştir (Berman ve ark. 1998, Shirmbeck ve ark. 2011). Ayrıca eşlik eden obsesif kompulsif belirtiler, komorbid eksen II bozuklukları, tik bozuklukları, beden dismorfik bozukluk, depresyon ve anksiyete sıklığında artış ile ilişkili bulunmuştur. Bu durum da eşlik eden obsesif kompulsif belirtilerin hastalık prognozunda olumsuz etkisi ile sonuçlanmaktadır (Schirmbeck ve Zink 2013).

Şizofrenide obsesif kompulsif belirti komorbiditesinde artmış risk, şizofreni ve OKB’de özellikle bazal gangliya ve frontal lob devrelerinde benzer nörobiyolojik işlevsel bozuklukların sonucu olabilir (Cavallaro ve ark. 2003, Abbruzzese ve ark. 1995, Tibbo ve Warneke 1999). Şizofreninin prodromal dönemi ve ilk epizodunda obsesif kompulsif belirtilerin yaygınlığı %9, obsesif kompulsif bozukluk yaygınlığı ise %1,5 civarında olup bu oranlar kronik hastalarda bildirilen oranlara göre oldukça düşüktür (Sterk ve ark. 2011, Shioiri ve ark. 2007). Bu durum da şizofrenide antipsikotik tedavi sırasında ya da tedavinin sonucu olarak obsesif kompulsif belirtilerin ortaya çıkışı hipotezini desteklemektedir.

2.8. Antipsikotiklerin Obsesif Kompulsif Belirti Oluşumunda Yeri

Literatürde birinci nesil antipsikotik kullanımı sonrası gelişen obsesif kompulsif belirtilerle ilgili yalnızca bir olgu sunumu görülmüştür. Bu olgu sunumunda haloperidol tedavisinin obsesif kompulsif belirtilerin artışı ile ilgili olabileceği belirtilmiştir (Sa ve ark. 2009). Bunun aksine birçok olgu sunumu (Zink ve ark. 2007, 2007), olgu serisi (Englisch ve ark. 2009) ve sistematik gözden geçirmeler (de Haan ve ark. 1999, Lykouras ve ark. 2003, de Haan ve ark. 2004), atipik antipsikotik tedavisi sırasında ortaya çıkan “de-novo” obsesif kompulsif belirtileri tanımlamıştır. Literatürde atipik antipsikotik tedavisi ile ortaya çıkan obsesif kompulsif belirtilerin %70’inin güçlü antiserotonerjik etkisi olan klopazin, olanzapin

ve risperidon gibi ilaçlarla ortaya çıktığı bildirilmiştir (Poyurovsky ve ark. 2004). Bu bulgular ve SSRI'ların OKB'de ve şizofrenide komorbid obsesif kompulsif belirtilerin tedavisinde çoğu kez etkili olması, serotonerjik nörotransmisyonunda görülen işlev bozukluğunun obsesyon ve kompülsiyon gelişiminde önemli bir rol oynadığını düşündürmektedir. Bununla birlikte, tek başına serotonerjik modülasyon obsesif kompulsif belirtileri açıklamak için yeterli değildir; bu durum dopamin, glutamat ve muhtemelen diğer nörotransmitterleri de içeren daha kompleks nöro-modülasyon süreçlerinin bir parçasıdır (Grillault Laroche ve Gaillard 2016).

Şizofrenide eşlik eden obsesif kompulsif belirtilerin genetiği ile ilgili yakın zamanda yapılan çalışmalarda araştırılan SLC1A1 (nöronal glutamat taşıyıcısı çözünebilir taşıyıcı ailesi 1A1'i kodlayan gen) şizofrenide atipik antipsikotiklerle ilişkili obsesif kompulsif belirtiler için genetik bir risk faktörü olarak bildirilmektedir (Kwon ve ark. 2009, Schirmbeck ve ark. 2012, Schirmbeck ve Zink 2013). Ayrıca bazı çalışmalar, BDNF geninde polimorfizmlerin ve SLC1A1, DLGAP3 ve GRIN2B genleri arasındaki bir etkileşimin de bu durumun ortaya çıkışında bir rolü olabileceğini öne sürmektedir (Schirmbeck ve Zink 2013). Bazı yazarlar şizofreni ve obsesif kompulsif bozukluğun ikisini birden indükleyebilecek bir çevresel uyarana karşı genetik bir yatkınlığın bu iki durumun beraber görülmesine neden olabileceğini ifade etmektedir (De Haan ve ark. 2015). Bir çalışmada DLGAP3'ün ve SLC1A1 ile interaktif etkisinin, atipik antipsikotik tedavi gören şizofreni hastalarında obsesif kompulsif belirtilerin gelişmesinde yatkınlığa neden olduğunu gösterilmiştir (Ryu ve ark. 2011).

Sırasıyla klozapin, risperidon ve olanzapin, atipik antipsikotik tedavi sırasında ortaya çıkan/kötüleşen obsesif kompulsif belirtilerle en çok ilişkili olan antipsikotikler olarak bildirilmiştir (Grillault Laroche ve Gaillard 2016). Güçlü anti-serotonerjik potansiyeli olan atipik antipsikotiklerin (klozapin ve olanzapin), güçlü anti-dopaminerjik profili olanlara (aripiprazol ve amisülpirid) göre daha şiddetli ve sık olarak obsesif kompulsif belirtilere (klozapin veya olanzapin kullanan grup hasta için % 71,8, amisülpirid veya aripiprazol ile tedavi edilen ikinci bir grup için %9,7) neden olduğu bildirilmektedir (Schirmbeck ve Zink 2012). Farklı ikinci nesil

antipsikotikler arasında ise obsesif kompulsif belirtiler/bozukluk en çok klozapin ile bildirilmiştir (Scheltema-Beduin ve ark. 2012).

2.9. Klozapin ve Obsesif Kompulsif Bozukluk İlişkisi

Kane ve arkadaşları (1988) klozapinin tedaviye dirençli şizofrenide önemini ilk kez kanıtlamışlardır. Günümüzde de klozapinin diğer antipsikotiklere üstün etkisi CATIE çalışmasını (McEvoy ve ark. 2006) da içeren bağımsız çalışmalarda gösterilmiştir. Amerika Ruh Sağlığı Enstitüsü'nün yürüttüğü CATIE çalışmasının ikinci basamağında atipik antipsikotiklere cevap vermeyen 99 hasta klozapin, olanzapin, ketiapin veya risperidon tedavileri ile izlendiğinde PANSS toplam puanında en büyük düşüşün klozapin grubunda olduğu, bu gruptaki hastaların tedaviye uyumunun da en yüksek düzeyde olduğu gösterilmiştir (McEvoy ve ark. 2006). Benzer olarak İngiliz CutLass (Cost Utility of the Latest Antipsychotics in Severe Schizophrenia) çalışmasında iki veya daha fazla antipsikotiğe yetersiz yanıt veren 136 hasta, klozapin veya diğer ikinci nesil antipsikotiklerle ile tedavi edildiğinde klozapinin diğer ikinci nesil antipsikotiklere göre PANSS puanlarını düşürmede daha etkili olduğu saptanmıştır (Lewis ve ark. 2006). 150 çalışma ve 21.533 katılımcının incelendiği büyük örneklemli bir meta analizde de, klozapinin pozitif, negatif, depresif ve genel belirtileri iyileştirme açısından en yüksek etkiye sahip antipsikotik olduğu gösterilmiştir (Leucht ve ark. 2009). Ek olarak geniş örneklemli doğal bir izlem çalışması olan FIN11 çalışmasında klozapinin şizofrenide yaşam süresini uzattığı ve özkıyım davranışına karşı koruyucu etkisi olduğu gösterilmiştir (Tiihonen ve ark. 2009).

Tedaviye dirençli şizofreni hastalarının tedavisinde klozapin halen etkisi en fazla ve tutarlı kanıtlarla gösterilen, tedavi kılavuzlarınca önerilen en önemli ilaçtır (Moore ve ark. 2007, Lehman ve ark. 2004, NICE 2009). Bu nedenle klozapin ile ilişkili yan etkileri anlamak ve tedavi edebilmek hastaların tedaviye uyumunu sağlamak açısından çok önemlidir.

Yapılan yakın zamanlı bir gözden geçirme klozapinin tedavi sonrası %20-28 oranında obsesif kompulsif belirtileri indükleyebileceğini, %10-18 oranında ise var

olan belirtileri kötüleştirebileceğini ortaya koymaktadır (Fonseka ve ark. 2014). 2015 yılında yayınlanan bir çalışmada en az 3 aydır klozapin tedavisi alan 220 hasta kayıtları geriye yönelik olarak değerlendirilmiş, hastaların %19,1'inde (n=42) obsesif kompulsif belirtilerin ya da bozukluğun olduğu, %5,9'unda (n=13) ise bu belirtilerin klozapin tedavisi sonrası geliştiği saptanmıştır (Grover ve ark. 2015).

Klozapin tedavi süresi ile obsesif kompulsif belirti şiddetinin ilişkili olduğunu gösteren yayınlar mevcuttur. Bir çalışmada klozapin tedavisini 6 ay ve daha uzun süre kullanan hastalarda cinsiyet, yaş, etnik grup ve günlük klozapin tedavi dozu arasında anlamlı fark olmadığı halde, obsesif kompulsif belirti görülme sıklığının 6 aydan kısa süre klozapin tedavisi alan hastalara göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu gösterilmiştir (Sheltama-Beduin ve ark. 2012). Lin ve arkadaşları 2006 yılında yaptıkları bir çalışmada obsesif kompulsif belirtilerin eşlik ettiği hastalarla etmeyen hastaları kıyasladığında, komorbid belirtileri olan hastalarda daha uzun klozapin tedavi süresi göstermiştir. Ayrıca başka bir çalışmada obsesif kompulsif belirti şiddeti ile klozapin tedavi süresi de ilişkili bulunmuştur (Schirmbeck ve ark. 2011).

Klozapinin benzer dozlarını alan hastaların kıyaslandığı bir çalışmada, klozapin dozundan bağımsız olarak kan klozapin düzeyi yüksekliğinin obsesif kompulsif belirtiler ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Lin ve ark. 2006). Obsesif kompulsif belirtileri olan hastalarda kullanılan klozapin dozunun daha yüksek olduğunu (Reznik ve ark. 2004) ya da obsesif kompulsif belirti şiddetinin yüksek klozapin dozu ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur (Schirmbeck ve ark. 2011). Bununla beraber bazı çalışmalarda da klozapin dozu ile obsesif kompulsif belirtiler arasında ilişki saptanmamıştır (Ertugrul ve ark. 2005, Doyle ve ark. 2014). Ertugrul ve arkadaşları, (2005) klozapin kullanan 50 şizofreni hastasında geriye yönelik olarak obsesif kompulsif belirtileri değerlendirmiş, hastaların %78'inde obsesif kompulsif belirtilerin olduğunu ve %38'inin belirtilerinin tedavi sonrasında başladığını ya da kötüleştiğini belirtmiştir. Hastalar de novo obsesif kompulsif belirtiler saptanan/var olan belirtileri şiddetlenen, obsesif kompulsif belirtileri iyileşen/değişmeyen, tedavi öncesi ve sonrasında obsesif kompulsif belirti saptanmayan şeklinde üç grupta incelendiğinde ise gruplar arasında klozapin dozu

ve klinik değişkenler bakımından anlamlı fark saptanmamıştır (Ertugrul ve ark. 2005). Çalışmaların genelinde klozapin dozu azaltıldığında obsesif kompulsif belirtilerin de azaldığı bildirilmiştir (Shirmbeck ve Zink 2012, Gahr ve ark. 2014, Grover ve ark. 2015). Ancak bunun yanında klozapin dozunun artırılmasıyla ya da başka bir antipsikotiğe eklenmesi ile obsesif kompulsif belirtilerin azaldığını gösteren çalışma da mevcuttur (Bleakley ve ark. 2011).

OKB'nin fizyopatolojisinde santral sinir sisteminde kortiko-striato-talamo-kortikal devrede serotonerjik düzenlemede bozukluk olduğu bilinmektedir. Bu bozukluğun serotonin/dopamin dengesinde bozulma ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. İkinci nesil antipsikotiklerin striatumdaki 5-HT₂ antagonist etkileri, dopaminerjik sistemde aktivite artışına neden olarak obsesif kompulsif belirtilere yok açabilir. Bazı antipsikotiklerin obsesif kompulsif belirtiler üzerindeki olumlu tedavi edici etkileri ise yüksek D₂ blokajı ile ilişkilidir. Klozapin tedavisine bağlı de novo obsesif kompulsif belirtilerin gelişmesinde ise klozapinin anti-serotonerjik etkilerinin, özellikle de 5HT_{1C}, 5HT_{2A}, 5HT_{2C} antagonizmasının etkili olabileceği bildirilmektedir (Meltzer ve ark. 2008, Coward 1992). Bu teori, OKB'de bilişsel davranışçı terapi ya da SSRI tedavisiyle bildirilen serotonerjik transmisyon değişikliği ile de uyumludur (Linden 2006, Saxena ve ark. 2009). Klozapinin obsesif kompulsif belirtileri ortaya çıkarmasında, serotonerjik ve dopaminerjik reseptörlerin etkileşimi sonrası glutamaterjik nörotransmisyonunda değişikliğe neden olmasının da başka bir mekanizma olabileceği düşünülmektedir (Lopez-Gil ve ark. 2010).

2.10. Klozapin ile İlişkili Nörogörüntüleme Çalışmaları

Şizofreni hastalarında antipsikotik tedavinin etkileri ile ilgili görüntüleme çalışmalarına bakıldığında değişken bulgular dikkati çekmektedir. Çoğu çalışmada tedavi sonrası frontal kortekste gri cevher hacminde azalma gözlenirken, fonksiyonel değişiklikler prefrontal, temporal ve parietal kortekslerin yanı sıra talamus, bazal ganglia ve serebellum da dahil olmak üzere daha yaygın olarak dağılmıştır (Snitz ve ark. 2005, Bodnar ve ark. 2012, Reske ve ark. 2007). Ancak her antipsikotik, beyin anatomisi ve fonksiyonunda aynı değişikliklere neden

olmamaktadır. Özellikle birinci nesil ve ikinci nesil antipsikotiklerin beyin üzerinde farklı etkileri olduğu görülmektedir (Navari ve Dazzan 2009). Örneğin, Lieberman ve arkadaşları (2005) haloperidol tedavisinin gri cevher hacminde anlamlı azalma ile ilişkili olduğunu bildirmişken, olanzapinde bu etki görülmemiştir.

Klozapinin beyin üzerindeki etkilerinin yapısal (MRG ve DTG) ve fonksiyonel (fMRG, SPECT, PET, MRS) görüntüleme yöntemleri ile araştırıldığı çalışmalar bulunmaktadır. Bir gözden geçirmede incelenen yapısal görüntülemelerde, tipik antipsikotik tedaviyle karşılaştırıldığında, klozapin tedavisi, bu bölgeyi değerlendiren tüm çalışmalarda kaudat çekirdekte hacim azalması ile ilişkili bulunmuştur (Garcia ve ark. 2015). Beyaz ve gri cevher hacmine bakıldığında ise, Molina ve arkadaşları (2005) yaptıkları çalışmada klozapin tedavisi alanlar ile sağlıklı kontrol grubunu kıyaslamış, klozapin grubunda toplam frontal, parietal ve oksipital hacimlerde azalma yanında artmış gri cevher hacmi ve azalmış beyaz cevher hacmi bildirmişlerdir. Van Haren ve arkadaşları (2007) uzunlamasına bir çalışmada beyaz ve gri cevher yoğunluğunu araştırmış ve 5 yıllık takip çalışması sırasında her yıl biriken klozapin dozunun, tipik antipsikotik tedavi ile kıyaslandığında sol süperior frontal girus bölgesinde yoğunlukta daha düşük bir azalmayla ilişkili olduğunu bildirmiştir. Mattai ve arkadaşları (2010), olanzapin ve klozapin tedavisi alan hastalarda gri cevher korteks kalınlığını değerlendirmiş ve olanzapinle kıyaslandığında klozapin kullanımı ile sağ prefrontal korteksin bir bölgesinde kalınlık azalması arasında ilişki saptanmıştır. Bir çalışmada da tipik antipsikotik tedaviden klozapine geçilen hastalarda, klozapinin, tipik antipsikotiklerle indüklenen kaudat çekirdek hacmindeki artışı geri döndürebildiği gösterilmiştir (Chakos ve ark. 1995). Tipik antipsikotik tedavisine yanıt vermeyen ve klozapin tedavisine geçilen 28 hastanın dahil edildiği bir çalışmada da, tipik antipsikotik kullanırken, klozapin tedavisinin 24. ve 52. haftalarında MRG tekrarlanmış, klozapin tedavisine yanıt veren hastaların sol kaudat hacminde anlamlı bir azalma olduğu ve bu azalmanın derecesinin pozitif ve genel belirtilerdeki düzelme ile anlamlı derecede ilişkili olduğu bildirilmiştir (Scheepers ve ark. 2001). Arango ve arkadaşları da, başlangıçtaki daha büyük sağ prefrontal gri cevher hacmi olan hastaların, klozapine genel ve negatif

belirtiler açısından daha iyi cevap verdiğini ve bu hastaların akatizi açısından daha az duyarlılığa sahip olduğunu belirtmiştir (Arango ve ark. 2003). Molina Rodriguez ve arkadaşları, klozapin tedavisi ile pozitif belirtilerde iyileşmenin, başlangıçtaki temporal gri cevher hacmi ile ve negatif belirtilerdeki iyileşmenin başlangıçtaki dorsolateral prefrontal korteks hacmi ile pozitif ilişkili olduğunu; dezorganizasyon belirtilerinde iyileşmenin ise başlangıçtaki intrakraniyel hacim ve hipokampus hacmi ile ters ilişkili olduğunu bildirmişlerdir (Molina ve ark. 2003). Bu bulgular da klozapin ile semptomatik iyileşmenin başlangıçtaki, özellikle de prefrontal kortekste daha az atrofi ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir (Nakajima ve ark. 2015).

Klozapinin beyin üzerindeki etkilerini inceleyen işlevsel görüntüleme çalışmaları da bulunmaktadır. Wenz ve arkadaşları (1994) sensorimotor korteksi değerlendirmek için klozapin alan hastalarla sağlıklı kontrolleri motor bir görev sırasında fonksiyonel MRG ile karşılaştırmış, klozapin alan hastalarda sağlıklı kontrollerle kıyaslandığında özellikle sol el hareketiyle ilişkili olarak, motor aktivasyon sinyalinde anlamlı bir azalma bulmuştur. Schmitt ve arkadaşları ise klozapin kullanan hastalar ve sağlıklı kontrollerin yanında, tipik antipsikotikleri kullanan hastaları da değerlendirmiş, görsel ve işitsel uyaran görevleri sırasında, prefrontal ve parietal bölgeler ve ön singulat girus aktivasyonuna bakmıştır. Bu çalışmada, klozapin tipik antipsikotiklerle karşılaştırıldığında prefrontal dorsolateral bölge, posterior parietal bölge ve ön singulat kortekste daha fazla aktivasyona neden olmuştur (Schmitt ve ark. 2009). Yapılan iki kesitsel H-MRS araştırmasına bakıldığında (Bustillo ve ark. 2001, Szulc ve ark. 2007), klozapin ile herhangi bir beyin bölgesinde NAA, kolin ve kreatin seviyelerinde anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır. Ertugrul ve arkadaşlarının (2009) çalışmasında ise 8 haftalık klozapin tedavisi sonrası sol dorsolateral prefrontal kortekste NAA/kreatin oranında artış eğilimi saptanmıştır. PET ya da SPECT ile yapılan kesitsel ve uzunlamasına fonksiyonel görüntüleme çalışmalarında ise klozapin tedavisi alan hastalarda özellikle prefrontal korteks olmak üzere frontal loblarda aktivite azalması gösterilmiştir (Rodriguez ve ark. 1997, Molina ve ark. 2005; 2007; 2008, Cohen ve ark. 1999). Bu bulgunun aksine, Ertugrul ve arkadaşlarının yaptığı (2009) SPECT

çalışmasında ise klozapin tedavisi başlandıktan 8 hafta sonra tedavi öncesine göre frontal lobda artmış perfüzyon gösterilmiştir. Bunlara ek olarak farklı çalışmalarda temporal (Lahti ve ark. 2003, Molina ve ark. 2008), oksipital (Cohen ve ark. 1997, Lahti ve ark. 2003, Molina ve ark. 2005), parietel kortekste (Cohen ve ark. 1999) de artmış perfüzyon bildirilmiştir. Klozapin tedavisi ile tipik antipsikotik tedavileri (Rodriguez ve ark. 1997, Molina ve ark. 2005), risperidon tedavisini (Molina ve ark. 2008), nöroleptik kullanmayan hastalar ve sağlıklı kontrolleri (Molina ve ark. 2007) kıyaslayan farklı fonksiyonel çalışmalarda bazal ganglia bölgesinde ise azalmış aktivasyon gösterilmiştir.

Klozapin ile ilgili literatürde DTG çalışmaları ise kısıtlıdır. Yakın zamanda Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri ve Radyoloji bölümlerinin yürüttüğü bir çalışmada klozapinin beyaz madde üzerindeki etkilerini incelemek amacı ile klozapin tedavisi başlanan 16 şizofreni hastası ile 8 sağlıklı kontrol başlangıçta ve 12 haftanın sonunda DTG ve nöropsikolojik test bataryası ile değerlendirilmiştir. 12 haftanın sonunda klozapin başlanan hastalarda birçok beyin bölgesinde FA artışı saptanmış, bu bölgelerden ikisinin (sol inferior frontookspital fasikül ve superior parietal lob) tedavi başlangıcındaki FA değerlerinin kontrol grubundan düşük olduğu belirtilmiştir. Ayrıca klozapin tedavisi başlanan hastalarda semantik akıcılıktaki düzelmenin sol inferior frontookspital fasikül FA değerlerinde artış ile ilişkili olduğu ifade edilmiştir. Bütün bulgular, klozapinin beyaz cevher bütünlüğü üzerine olumlu etkisi olduğu ve bazı bölgelerdeki bozulmayı geri döndürebileceği şeklinde yorumlanmıştır (Ozcelik Eroglu ve ark. 2014).

2.11. Obsesif Kompulsif Belirtileri Olan Şizofreni Hastalarında Görüntüleme Çalışmaları

Şizofreniye eşlik eden obsesif kompulsif belirtilerin nöral temelleri ile ilgili 3 tane görüntüleme çalışması saptanmıştır. İlk çalışmada Levine ve arkadaşları (1998), değişen derecelerde obsesif kompulsif belirtileri olan 11 şizofreni hastasının, kelime akıcılığı ile ilgili bir bilişsel görev sırasında fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme ile sol dorsolateral prefrontal korteks aktivasyonuna bakmış,

hastaların obsesif kompulsif belirti şiddeti ile kortikal sinyal değişimi arasında anlamlı ilişki görülmemiştir. Ancak veriler görsel olarak incelendiğinde, hastaların, obsesif kompulsif belirti şiddet puanları ile kortikal aktivasyon değerleri arasındaki ilişki açısından iki farklı kümede toplandığı saptanmıştır. Bir grup hastada obsesif kompulsif belirti şiddeti ile sol dorsolateral prefrontal korteks aktivasyonu arasında ters bir ilişki saptanırken diğer grupta bu ilişki görülmemiştir (Levine ve ark. 1998). Diğer bir çalışmada ise 32 çocukluk çağı/adölesan başlangıçlı şizofreni hastası (obsesif kompulsif belirtileri olan 15 ve obsesif kompulsif belirtileri olmayan 17 hasta) ve 19 sağlıklı kontrolün, MRG ile hipokampus, frontal lob, korpus kallozum ve putamen bölgeleri kıyaslanmıştır. Obsesif kompulsif belirtileri olan şizofreni grubunda, olmayan gruba ve sağlıklı kontrollere göre sol hipokampusun daha küçük olduğu görülmüştür. Bu bulgunun, şizofrenide obsesif kompulsif belirtilerin etiyolojisinde nörogelişimsel hipotezi işaret ettiği öne sürülmüştür (Aoyama ve ark. 2000). Bu konudaki ulaşılan son çalışmada ise obsesif kompulsif bozukluk tanısı eşlik eden şizofreni (n=16), OKB eşlik etmeyen şizofreni (n=17) ve eşleştirilmiş sağlıklı kontroller (n=20), bir işlem belleği taskı sırasında fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme ile kıyaslanmıştır. OKB eşlik eden ve etmeyen şizofreni grubunda sağlıklı kontrollerle kıyaslandığında sağ dorsolateral prefrontal korteks ve sağ kaudat aktivitesinde azalma ile birlikte azalmış fonksiyonel bağlantısallık saptanmıştır. Ancak azalan bölgesel beyin aktivasyonu şizofreni veya OKB belirtilerinin şiddeti ile ilişkili bulunmamıştır (Bleich-Cohen ve ark. 2014)

Antipsikotik kullanımı sonrası gelişen obsesif kompulsif belirtiler ile ilişkili nörogörüntüleme çalışmaları ise kısıtlıdır. Shirmbeck ve arkadaşları (2015) ikinci nesil antipsikotik kullanan şizofreni hastalarının nöral işlemlerinin obsesif kompulsif belirtiler ile ilişkisini fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme ile araştırmıştır. Antiserotonerjik profili daha belirgin olan klozapin ve olanzapin alan toplam 21 hasta ile antidopaminerjik profili daha belirgin olan amisülpirid ve aripiprazol tedavisi alan toplam 19 hasta kıyaslandığında yanıt baskılanmasının değerlendirildiği bir bilişsel test sırasında ilk grup hastada orbitofrontal korteks aktivitesinde anlamlı artış görülmüştür. Obsesyonların şiddeti ile orbitofrontal

korteks aktivitesinde değişme ilişkili bulunmuştur. Gözden geçirilen literatürde antipsikotik tedavi sonrası gelişen obsesif kompulsif belirtilerle ilgili başka nörogörüntüleme çalışması saptanmamıştır.

2.12. Amaç

2.12.1. Araştırmanın Amacı

Bu araştırmanın amacı, klozapin tedavisi sonrası obsesif kompulsif belirtileri gelişen ve gelişmeyen şizofreni hasta grupları ile sağlıklı kontrolleri beyindeki yapısal değişiklikler ve bilişsel işlevler bakımından karşılaştırmaktır.

Ayrıca hasta grubunda DTG bulguları ile belirtiler ve bilişsel işlevler arasındaki ilişkinin saptanması amaçlanmıştır.

2.12.2. Araştırma Soruları

Araştırmanın soruları aşağıda sıralanmıştır:

1. Klozapin tedavisi sonrası obsesif kompulsif belirtileri gelişen hastaların, klozapin tedavisi sonrası obsesif kompulsif belirti gelişmeyen hastalardan ve sağlıklı kontrollerden DTG bulguları açısından farkları nelerdir?
2. Klozapin tedavisi sonrası obsesif kompulsif belirtileri gelişen hastaların, klozapin tedavisi sonrası obsesif kompulsif belirti gelişmeyen hastalardan ve sağlıklı kontrollerden bilişsel test bulguları açısından farkları nelerdir?
3. Şizofreni hastalarında DTG bulguları ile belirtilerin ve bilişsel bozuklukların şiddeti arasında nasıl bir ilişki vardır?

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Deseni

Araştırma kesitsel bir araştırma olarak tasarlanmıştır. Nisan 2016 tarihinden Ağustos 2017 tarihine kadar sürmüştür.

3.2. Araştırmanın Örneklemi ve Evreni

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi (HÜTF) Psikiyatri polikliniğinde şizofreni tanısıyla izlenmekte olan, en az 6 aydır klozapin tedavisi kullanan, klozapin tedavisi sonrasında obsesif kompulsif belirtileri başlayan, halihazırda Yale-Brown Obsesyon ve Kompulsiyon Ölçeği (Y-BOCS) puanı >16 olan hastalardan çalışmaya katılmayı kabul eden, psikiyatrik görüşme sonrasında onam verme yeterliliğine sahip olduğu görülen, hasta için oluşturulmuş bilgilendirilmiş onam formunu (Bkz. EK 1) imzalayan 9 hasta ve HÜTF Psikiyatri polikliniğinde şizofreni tanısıyla izlenmekte olan, en az 6 aydır klozapin kullanan, hastalık öyküsünde obsesif kompulsif belirtileri olmayan ve halihazırda Y-BOCS puanı <8 olan hastalardan çalışmaya katılmayı kabul eden, psikiyatrik görüşme sonrasında onam verme yeterliliğine sahip olduğu görülen, hasta için oluşturulmuş bilgilendirilmiş onam formunu imzalayan 9 hasta çalışmaya alınmıştır. Hastalarla benzer sosyodemografik özellikleri olan 9 sağlıklı kontrol grubu, Hacettepe Üniversitesi Hastanesi'nde görevli doktor, hemşire, diğer çalışanlar ve yakınlarından çalışmaya katılmayı kabul edenler arasından oluşturulmuş, çalışma ile ilgili bilgilendirilmiştir ve sağlıklı gönüllüler için oluşturulan bilgilendirilmiş onam formunu (Bkz. EK 2) imzalayanlar çalışmaya alınmıştır. Kontrol grubu; yaş, cinsiyet ve eğitim durumu bakımından hasta grubuyla eşleştirilmiştir.

Bu çalışma için Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (12.04.2016 tarih, GO 161211-12 numaralı karar).

Hasta grubu için araştırmaya dahil etme kriterleri:

1. Şizofreni tanısının DSM-IV eksen bir bozuklukları için yapılandırılmış klinik görüşme (SCID-I) ile doğrulanması
2. En az 6 aydır klozapin tedavisi alıyor olmak

3. 18-65 yaş aralığında olmak
4. En az 5 yıllık eğitim almış olmak

Hasta grubu için araştırmadan dışlama kriterleri:

1. OKB dışında eşlik eden eksen 1 tanısı olması
2. Madde bağımlılığı öyküsü bulunması
3. Kafa travması öyküsü bulunması
4. Nörolojik hastalık öyküsü bulunması
5. Klopazapin tedavisi öncesinde başlayan obsesif kompulsif belirtilerin olması

Sağlıklı kontrol grubu için araştırmaya dahil etme kriterleri:

1. SCID-I ile herhangi bir eksen-1 tanısının dışlanması
2. 18-65 yaş aralığında olma
3. En az 5 yıllık eğitim almış olma

Sağlıklı kontrol grubu için araştırmadan dışlama kriterleri:

1. Merkezi sinir sistemini etkileyen herhangi bir ilaç kullanımı
2. Madde bağımlılığı öyküsü bulunması
3. Kafa travması öyküsü bulunması
4. Nörolojik ya da psikiyatrik hastalık öyküsü bulunması

3.3. Uygulama

Çalışmaya alınma ölçütlerini karşılayan hastalara araştırma hakkında bilgi verilerek yazılı onamları alınmış ve hastaların sosyodemografik bilgileri kaydedilmiştir. Hasta grubunun tümüne SCID-I (DSM- IV için yapılandırılmış klinik görüşme) uygulanarak şizofreni tanısı doğrulanmış, psikopatolojinin değerlendirmesi amacıyla Klinik Global İzlenim Ölçeği (KGİ), Yale-Brown Obsesyon ve Kompulsiyon Ölçeği (Y-BOCS) ve Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (Positive and Negative Syndrome Scale for Schizophrenia, PANSS) uygulanmıştır. Hemen arkasından nörobilişsel testler aşağıdaki sıraya göre verilmiştir: Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi, Weschler Bellek Ölçeği Geliştirilmiş Formunun Şekil Belleği alt testi, Sözel Akıcılık Testleri, İz Sürme Testi-A ve B, Yap/ yapma Testi testi, Sayı Dizisi Testi. Bu testlerin verilmesi yaklaşık olarak 120

dakika sürmüş ve hepsi tek seferde yapılmıştır. Hastalara testlerin ardından Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı'nda beyin DTG tetkiki çekilmiş, bu işlem de yaklaşık olarak 30 dakika sürmüştür. Çalışmaya katılan hastalarla yaş, cinsiyet, eğitim düzeyi bakımından eşleşen 9 sağlıklı gönüllüden oluşan ve araştırmaya dahil etme kriterlerini karşılayan, Hacettepe Üniversitesi Hastanesi'nde görevli doktor, hemşire, diğer çalışanlar ve yakınlarından oluşturulmuş ve SCID-I görüşmesi ile herhangi bir eksen-1 bozukluğu olmadığı saptananlar kontrol grubuna alınmıştır. Kontrol grubuna SCID-I, sosyodemografik veri formu, Y-BOCS ve bilişsel test bataryası uygulanmış; beyin DTG çekilmiştir. Tüm ölçeklerin uygulanması araştırma görevlisi Dr. Şule Bıçakçı tarafından gerçekleştirilmiştir.

3.4. Araştırmada Kullanılan Gereçler

3.4.1. Sosyodemografik Bilgi Formu

Kişinin yaşı, cinsiyeti, eğitim durumu, tıbbi hastalık öyküsü gibi sosyodemografik bilgileri ile hastalar için hastalığın başlangıç yaşı, hastalık süresi, halihazırda kullanılan psikotrop ilaçları, hastaneye yatış sayısı ile ilgili bilgilerin yer aldığı bir form kullanılmıştır (Bkz. EK 3).

3.4.2. DSM-IV Eksen-1 Bozuklukları İçin Yapılandırılmış Klinik Görüşme (SCID-I, Structured Clinical Interview for DSM disorders)

SCID-I, First ve arkadaşları (1997) tarafından DSM-IV Eksen-1 bozukluklarının değerlendirilmesi için geliştirilmiş yapılandırılmış bir klinik görüşme ölçeğidir. SCID-I tanısal değerlendirmenin standart bir biçimde uygulanmasını sağlayarak tanının güvenilirliğinin ve DSM-IV tanı ölçütlerinin taranmasını kolaylaştırarak tanıların geçerliğini arttırması, belirtilerin sistematik olarak araştırılması için geliştirilmiştir. SCID-I'in Türk toplumu için geçerlik ve güvenilirlik çalışması Çorapçıoğlu ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (1999). Bu ölçek tüm hastalara şizofreni tanısını doğrulamak ve eşlik eden eksen 1 tanılarını saptamak için uygulanmıştır. Kontrol grubuna ise herhangi bir eksen-1 bozukluğunu dışlamak üzere çalışmanın başında uygulanmıştır.

3.4.3. Psikopatoloji değerdendirmesi:

3.4.3.1. Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (Positive and Negative Syndrome Scale for Schizophrenia, PANSS)

Şizofreni hastalarına psikopatolojik belirtilerin şiddetini belirlemeye yönelik olarak Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (PANSS: Positive and Negative Syndrome Scale) uygulanmıştır. PANSS, Kay ve arkadaşları tarafından 1987 yılında öncelikle şizofreni hastalarında pozitif ve negatif belirtileri değerdendirmek üzere geliştirilmiştir. Ölçek, Türkçe'ye çevrilerek geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır (Kostakoğlu ve ark. 1999). PANSS, 30 maddelik ve yedi puanlı şiddet değerdendirmesi içeren yarı yapılandırılmış bir görüşme ölçeğidir. Ölçekte tüm maddeler tanımlanmakta ve bu maddelere ait yedi şiddet puanının herbiri için yapılan ayrıntılı açıklamalar tüm maddelere eşlik etmektedir. Yedi puanlı değerdendirmede, psikopatolojinin artan düzeyleri yansıtılmaktadır: 1=yok, 2=çok hafif, 3=hafif, 4=orta, 5=orta-ağır, 6=ağır, 7=çok ağır. PANSS tarafından değerdendirilen 30 psikiyatrik belirtiden, yedisi pozitif sendrom alt ölçeğine, yedisi negatif sendrom alt ölçeğine ve geri kalan 16'sı genel psikopatoloji alt ölçeğine aittir. Bu ölçek hasta grubuna şizofreni belirtilerinin şiddet düzeyini saptamak üzere uygulanmıştır (Bkz. EK 4).

3.4.3.2. Klinik Global İzlenim Ölçeği (CGI)

Herhangi bir hastalığın şiddetinin ya da hastalık belirtilerindeki düzelmenin genel olarak değerdendirildiği bir ölçektir. Hastalığın şiddetinin CGI-S (CGI şiddet puanı) ile değerdendirilmesi planlanmıştır. Klinisyen, sözkonusu hastalıkla ilgili genel tecrübesine dayanarak, hastalığın şiddetini 0 (hasta değil) ile 7 (en ağır hastalardan) arasında derecelendirir. 1- normal, hasta değil, 2- sınırda hasta, 3- hafif derecede hasta, 4- orta derecede hasta, 5- belirgin derecede hasta, 6- ileri derecede hasta, 7- en ileri derecede hasta (Guy, 1976).

3.4.3.3. Yale Brown Obsesyon ve Kompulsiyon Derecelendirme Ölçeği (Y-BOCS)

Bu derecelendirme ölçeği obsesif–kompulsif belirtileri olan hastalarda görülen belirtilerin tipi ve ciddiyetini derecelendirmek amacıyla düzenlenmiştir (Bkz. EK 5). Toplamda 19 maddeden oluşmaktadır. Ancak ilk on madde toplam puanı belirlemede kullanılır. Her madde 0 ile 4 arasında derecelendirilir. Y–BOCS toplam puanı, bu ilk on maddenin toplamıdır. Obsesyonların toplamı ilk beş, kompulsiyonların toplamı ise ikinci beş maddenin toplamıdır. Ölçeğin Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Tek ve arkadaşları tarafından 1995 yılında yapılmıştır.

3.4.4. Bilişsel durumun değerlendirmesi:

3.4.4.1. Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi (RİSÖT) (Rey Auditory Verbal Learning Test-AVLT)

Testin orijinal formu Rey (1958) tarafından geliştirilmiştir. Bu testin amacı, sözel öğrenmeyi ve belleği değerlendirmektir (Bkz. EK 6). On beş sözcükten oluşan birinci liste deneğe saniyede bir sözcük hızı ile okunur, sonra denekten listeden hatırladığı sözcükleri sayması istenir (serbest hatırlama). Birinci deneme (RİSÖT-1), anlık belleği ölçer. Bu deneme deneğin dikkati ve işlem belleği ile ilgili bilgi verir. Bu liste deneğe beş kez okunur ve her seferinde denekten hatırlayabildiği kadar çok sözcüğü sayması istenir. Bu şekilde, kişinin öğrenme becerisi değerlendirilir (RİSÖT-5). Daha sonra farklı bir liste ile aynı uygulama tekrarlanır. Bu liste de işlem belleğini ölçtüğü için hatırlanan sözcük sayısının, birinci denemede hatırlanan sözcük sayısı ile benzer olması beklenir. B listesi ile yapılan denemede testin yapısını öğrendiği için performansı ilk denemeden yüksek olabilir. İlk listenin B listesinin ardından altıncı kez okunduğu denemede (RİSÖT-6) kişinin saydığı listenin içine B listesinden sözcükler girmesine proaktif interferans denir. Yirmi dakika sonra yapılan yedinci denemede (RİSÖT-7), ilk listedeki sözcükler deneğe yeniden sorulur. Bu deneme yakın belleği değerlendirir. Sekizinci denemeden sonra deneklere tanıma (recognition) listesi okunur. Bu listede, hem birinci, hem ikinci kelime listelerindeki tüm kelimelerin yanı sıra, semantik ve fonetik açıdan ilk veya ikinci listedeki

kelimelere benzer kelimeler yer alır. Denekten bu listenin içinden, birinci listedeki kelimeleri seçmesi istenir (Lezak 1995). Türkçe’de standardizasyon çalışması yapılmıştır (Açıkgöz 1995).

3.4.4.2. Wechsler Bellek Ölçeği Geliştirilmiş Formu (WMS-R)-Görsel Bellek Alttesti

WMS-R Wechsler Bellek Ölçeğinin gözden geçirilmiş olan son şeklidir (Wechsler 1987). Wechsler Bellek Ölçeği Geliştirilmiş Formunun Türk kültürüne standardizasyonu Karakaş ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (1996). Hastaların anlık ve gecikmiş görsel belleğini değerlendirmeye yönelik olarak Görsel Reprodüksiyon 1-2 alt testleri kullanılmıştır. Görsel Reprodüksiyon-1 testinde hastaya bazı şekiller gösterilir ve sırasıyla her bir şekile 10 saniye süreyle baktıktan sonra hatırlayabildiği kadarıyla şekilleri çizmesi istenir. Görsel Reprodüksiyon-2 testinde ise 20 dakika sonra hastanın hatırlayabildiği kadarıyla şekilleri tekrar çizmesi istenir.

3.4.4.3. Sözel Akıcılık Testleri (SAT)

Sözel üretimin akışı ve hızını, strateji geliştirme ve düşüncelerini organize etme becerisini ve işlem belleğini ölçmede kullanılır (Bkz. EK 7). Bu test bireyin sözel bilgiyi saklamakta veya gerektiğinde bu bilgiye ulaşmakta uygun strateji kullanıp kullanamamasını test eder. Bu yönüyle bu testler yürütücü işlevlerin de bir göstergesidir. SAT’de fonemik ve semantik özelliğine göre seçilen sözcükler kullanılarak fonemik ve semantik akıcılık ayrı ayrı değerlendirilir. Fonemik akıcılık için, deneklerin seçilen bir harf ile başlayan anlamlı sözcükler söylemesi, semantik akıcılık için belli bir kategoride sözcükler söylemesi gerekir. Bu işlemlerin belli bir sürede (bir dakika) tamamlanması, mümkün olduğunca fazla sözcük söylenmesi beklenir. Bu sırada deneğin hem sözcük geri çağırma ve anımsama, hem de verdiği yanıtları anımsayıp kontrol etme yönünde çaba göstermesi, bu doğrultuda bazı yanıtlarını baskılaması gerekir. Bütün bunlar ise yürütücü işlevler ve diğer üst düzey bilişsel işlevlerle ilişkilidir. Bu test iki bölümden oluşmaktadır:

a) Kontrollü Kelime Çağırışım Testi (Controlled Word Association Test): Bu testin amacı verilen bir harfle başlayan sözcüklerin öngörülen zaman içinde geri çağrılmasını değerlendirmektir (Lezak 1995). Bunun için denekten bir dakika içerisinde kendisine o anda bildirilen harfle başlayan, mümkün olduğunca çok sayıda sözcük üretmesi istenir. En sık F, A, S harfleri kullanılır, ülkemizde yapılan son norm çalışmasında S, A, Z harfleri kullanılmıştır (Erden Aki ve ark. 2013) Üç farklı harf için bu işlem tekrarlanır. Toplam hatırlanan sözcük sayısı değerlendirilmeye alınmaktadır. Fonemik akıcılığı değerlendirir.

b) Kategori testi: Verilen belirli bir kategoride, sınırlı bir süre içerisinde sözel üretimde bulunabilme esasına dayanır (Lezak 1995). Testin ilk denemesinde kişiden bir dakika içinde sayabildiği kadar çok hayvan ismi, ikinci denemede bir dakika içinde sayabildiği kadar çok insan ismi sayması istenir. Son olarak da, yine bir dakika içinde sıra ile bir ilk kategoriden bir ikinci kategoriden isim sayması istenir. Türk toplumu için norm çalışması yapılmıştır (Erden Aki ve ark. 2013). Son denemede kategoriler arasında geçiş yapabilme becerisi ölçülür. Bu testle semantik akıcılık değerlendirilmektedir. Sözel üretimin akış ve hızını, strateji geliştirme ve düşüncelerini organize etme becerisini ve çalışma belleğini ölçmede kullanılır (Lezak 1995).

3.4.4.4. İz Sürme Testi (Trail Making Test)

Bu test dikkat hızını, zihinsel esnekliği, görsel tarama ve motor-hızı değerlendirir (Spreeen ve Strauss 1998). Dikkati, görsel taramayı, zihinsel işlem hızını ve aynı anda gelen uyaran paternlerinin kontrolünü ve yürürlükteki zihinsel aktiviteyi değiştirebilme esnekliğini ölçmekte kullanılır. Kişinin plan yapma ve bu planı uygulama işlevini de yansıtmaktadır. Bu testte başarılı olmak için motor hız, çeviklik ve dikkatli katılım gerekmektedir. A ve B alt formlarından oluşur. A bölümünde 1-25 arası noktalar tek sürekli bir çizgiyle birleştirilir, B bölümünde ise değişimli olarak bir harf bir sayı ile birleştirilir. Bir hata yapıldığında hastaya düzeltmesi için uyarıda bulunulur ve doğru noktadan teste devam etmesi sağlanır ve bu sırada zaman işlemeye devam eder. Hatalar kaydedilir ve teste devam edilir. Deneklerin testin A ve B bölümlerini ayrı ayrı tamamlamak için harcadıkları süre A ve

B bölümlerinin skorlarını verir (Bkz. EK 8-9). İz Sürme Testi uygulama metaryelinde, A ve B bölümünün herbiri için deneme-alıştırma sayfaları da mevcuttur. Çalışmada İz Sürme Testinin A ve B bölümlerinin özgün formları kullanılmıştır (Cangöz ve ark. 2009).

3.4.4.5. Sayı Dizisi Testi (Digit Span Test)

WAIS-R'in (Wechlers Adult Intelligence Scale-Revised) bir alt ölçeği olan Sayı Dizisi Testi ileriye ve geriye doğru sayıların sıralanması ile iki bölüm şeklinde uygulanır (Wechsler 1987, Lezak 1995). Değerlendirmede, her iki bölümde doğru tekrarlanan sayıların toplam puanı ve her iki bölümün toplam puanı kullanılmıştır (Bkz. EK 10).

3.4.4.6. Yap/ yapma (Go/no-go) Testi

Çalışmamızda dikkatin ve motor dürtüsellikğin değerlendirilmesi amacıyla Yap/ yapma Testi kullanılmıştır. Yap/ yapma Testi yanıt önlemenin incelendiği bir testtir (Bezdjian ve ark. 2009).

Test, ekranda 2x2'lik dizilimde dört yıldızın görünmesi ile başlar. 1500 milisaniyede bir, 500 milisaniye süre boyunca dört yıldızdan birinin yerinde tek bir harf (P veya R) belirir. Testte katılımcıdan harfleri sırasıyla izlemesi ve hedeflenen bir harf görüldüğünde bir tuşa basarak yanıt vermesi, diğer harflere yanıt vermemesi beklenir. Testin sonucunda hedeflenen ve hedeflenmeyen harflere verilen yanıtlar hesaplanarak dikkat ve dürtüsellik ile ilişkili fikir elde edilmektedir.

Test iki bölümden oluşur. Her bölüm 128 P ve 32 R harfi içeren 160'ar denemeden (toplam 320) oluşur. İlk bölümde (P-Yap) katılımcılardan P harfini gördüklerinde kırmızı tuşa basmaları, R harfini gördüklerinde basmamaları istenir. İkinci bölümde (R-Yap) ise katılımcılardan R harfini gördüklerinde kırmızı tuşa basmaları, P harfini gördüklerinde basmamaları istenir. Test başlamadan önce kısa bir pratik seansı uygulanır. Katılımcının testi anladığından emin olmak için yapılan Bu 10-15 denemelik pratik seansından sonra, test sırasında, katılımcı odada yalnız bırakılır. Tüm test yaklaşık olarak 8 dakika sürmektedir.

Testteki davranışsal performans, her bir durumdaki 4 değerin hesaplanması ile değerlendirilir:

1. Yap hedefine doğru cevaplar
2. Yap hedefine ihmal hataları ("omission errors")
3. Yapma hedefine yanlışlıkla yanıt verme ("commission errors")
4. Yapma hedefine uygun şekilde yanıt vermeme

Ek olarak yap ve yapma hedefine tepki süresi her katılımcı için hesaplanmaktadır. Yap hataları tipik olarak dikkatsizliği değerlendirmek için kullanılırken, yapma hataları dürtüselliği değerlendirmek için kullanılır (Barkley 1991, Halperin ve ark. 1991). Çalışmada kullanılan Yap/ yapma testi <http://pebl.sourceforge.net/download.html> sitesinden indirilmiştir.

3.5. Difüzyon Tensör Görüntüleme

3.5.1. Görüntüleme Verisinin Elde Edilmesi

Çalışma kriterlerini karşılayan hastalar ve kontrol grubunu oluşturan tüm bireylerin görüntülemeleri Hacettepe Üniversitesi Radyoloji Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Prof. Dr. Kader Karlı Oğuz ve Uzm. Dr. Elif Bulut yönetiminde 3 Tesla manyetik alan gücüne sahip bir sistemde (Ingenia, Philips) gerçekleştirilmiştir.

Tetkike yüksek rezolüsyonlu T1A volümetrik 3-Boyutlu (3-B) görüntüleme (TR/TE: 2600/306 ms, flip açısı:80) ve aksiyel T2A turbo spin eko (TSE) (TR/TE: 5000/100 ms, kesit kalınlığı: 1mm, kesitlerarası mesafe: 0, matriks:256x256) inceleme ile başlanmış, katılımcı cihaz içerisindeyken bu görüntüler çalışmada yer alan radyoloji doktorları tarafından değerlendirilmiş ve katılımcının araştırmaya engel bir radyolojik bulgusu saptanmadığı görülünce bu anatomik görüntüler aşağıda adı geçen tetkiklerde kılavuz olarak kullanılmıştır.

DTG tüm beyni kapsayacak şekilde 3 mm kalınlıkta kesitlerden ibaret 32 yön gradient uygulanarak, TR/TE: 3054/93ms ile yapılmış ve beyaz cevherde fraksiyonel anizotropi parametreleri araştırılmıştır. Şizofreni ve OKB de etkilendiği bildirilmiş singulum, korpus kallozum, internal kapsül ön bacağı, striatum ve talamustan ilgi alanları çizilerek ölçümler yapılmıştır.

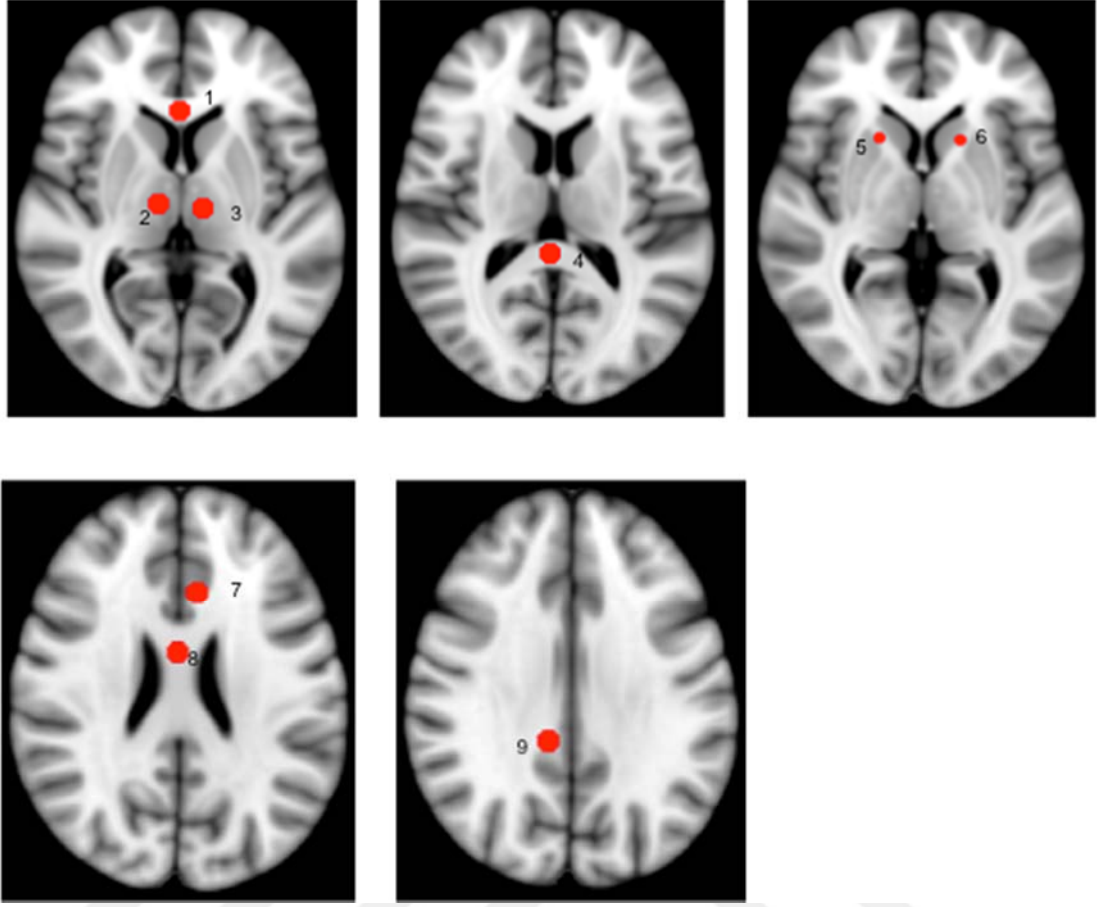
3.5.2. DTG Veri İşlenmesi ve Analizi

DTG'nin tüm analiz ve değerlendirmeleri Bilkent Üniversitesi kampüsünde kurulu Ulusal Manyetik Rezonans Araştırma Merkezi (UMRAM)'da Prof. Dr. Kader Karlı Oğuz ve Arzu Ceylan Has tarafından yapılmıştır. FA haritalarının ön-işlenmesi FSL (<https://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/FDT/UserGuide>) yazılım paketi kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Ön-işleme basamakları; eddy-akım düzeltilmesi, kafatasının atılması ve difüzyon parametrelerinin oluşturulmasını içermektedir. Her bir katılımcıdan elde edilen ön-işlenmiş FA haritaları 1 mm kalınlıktaki 'Montreal Neurological Institute Anatomical Template' beynine oturtulmuştur. Aynı uzay düzlemine oturtulmuş FA haritaları üzerinden 'The Johns Hopkins University MR imaging Atlas of Human White Matter' ve 'The Johns Hopkins University MR imaging Atlas of Human White Matter Tractography' atlasları kullanılarak isimlendirilen belirli ilgi alanları çizilmiştir ve hesaplanan aynı bölgelerin gruplar içinde ortalama FA ve standard sapma (SD)'ları ölçülmüştür. Belirtilen alanlara ait Montreal Neurological Institute (MNI) koordinatları Tablo 3.1.'de verilmiştir. Ayrıca belirtilen MNI koordinatlarına denk gelen beyin bölgeleri, şablon görüntü üzerinde Şekil 3.1'de işaretlenerek gösterilmiştir.

Tablo 3.1. DTG'de incelenmiş beyin alanlarına ait MNI koordinatları

Beyin Bölgeleri	X	Y	Z
Korpus kallozum genu	1	27	4
Sağ talamus	10	-15	6
Sol talamus	-9	-16	6
Korpus kallozum splenium	1	-37	13
Sağ ALIC	19	15	0
Sol ALIC	-16	13	0
Sol singulum	-7	24	22
Korpus kallozum body	1	-2	25
Sağ singulum	10	-37	31

DTG: Difüzyon Tensor Görüntüleme, MNI: Montreal Neurological Institute, ALIC: Anterior Limb of Internal Capsule



Şekil 3.1. İncelenen beyin bölgelerinin MNI koordinatlarına denk gelen görüntüleri

MNI: Montreal Neurological Institute, 1: Korpus kallozum genu, 2: Sağ talamus, 3: Sol talamus, 4: Korpus kallozum splenium, 5: Sağ ALIC, 6: Sol ALIC, 7: Sol singulum, 8: Korpus kallozum body, 9: Sağ singulum, ALIC: Anterior Limb of Internal Capsule

3.6. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirmeler, Windows için SPSS 22.0 paket programı kullanılarak Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalı ile işbirliği yapılarak gerçekleştirilmiştir. Yaş, eğitim gibi sosyodemografik özellikler, şizofreni belirtilerini ve şiddetini değerlendirmek üzere kullanılan PANSS ve KGi ölçeklerinden, nörobilişsel testlerden elde edilen veriler ve DTG yöntemi ile elde edilen FA değerlerinin tümü sayısal değişkenler olarak, cinsiyet ve medeni durum ise nominal değişkenler olarak hesaplanmıştır.

Klozapine bağlı obsesif kompulsif belirtileri olan ve olmayan hasta grubunun FA değerlerinin birbiri ile ve sağlıklı kontrollerle kıyaslanması; DTG veri işlenmesi ve

analiziyle ilgili bölümde belirtildiği üzere ilgi alanı (region-of-interest/ROI) çizimi yöntemi ile yapılmıştır.

Hasta grupları ve kontrol grubu arasında sayısal değişkenler bakımından farklılık olup olmadığı Kruskal Wallis testi ve Mann Whitney U testi ile, nominal değişkenler bakımından farklılık olup olmadığı ise Ki-Kare testi ile değerlendirilmiştir. Kruskal Wallis testi sonucunda anlamlı fark bulunması durumunda ikili karşılaştırmalar Siegel Castellan testi ile yapılmıştır. Sayısal değişkenler arasında ilişki olup olmadığı Spearman korelasyon katsayısı ile incelenmiştir.

Anlamlılık düzeyi tüm testler için $p < 0,05$ olarak alınmıştır.



4. BULGULAR

4.1. Sosyodemografik Özellikler

Çalışmaya 18'i şizofreni hastası, 9'u sağlıklı kontrol olmak üzere toplam 27 kişi alınmıştır. 18 şizofreni hastasının 9'u klopabin tedavisi sonrası obsesif kompulsif belirtileri gelişen grupta (Klz+OKB) yer alırken, 9 kişi ise klopabin tedavisi sonrası obsesif kompulsif belirtisi gelişmeyen (Klz-OKB) gruptadır. Klz+OKB grubunun 5'i (%55,6) erkek, 4'ü (%44,4) kadın; Klz-OKB grubunun 6'sı (%67,6) erkek, 3'ü (%33,3) kadın; 9 sağlıklı kontrolün ise 6'sı (%67,6) erkek, 3'ü (%33,3) kadındır. Klz+OKB grubu hastalarının yaş ortalaması $42,78 \pm 9,37$; Klz-OKB grubunun yaş ortalaması $49,56 \pm 11,3$; kontrol grubunun yaş ortalaması $42,11 \pm 11,02$; toplam yaş ortalaması ise $44,81 \pm 10,74$ olarak hesaplanmıştır. Klz+OKB grubunda ortalama eğitim süresi $10,78 \pm 2,53$; Klz-OKB grubunda $8,78 \pm 3,80$; kontrol grubunda ise $11,11 \pm 3,18$ yıldır. Çalışmaya katılan kişilerin medeni durumu incelendiğinde Klz+OKB grubu hastalarının 1'i (%11,1) evli, 7'si (%77,8) bekar, 1'i (%11,1) boşanmış; Klz-OKB grubunun 3'ü (%33,3) evli, 4'ü (%44,4) bekar, 2'si (%22,2) boşanmış; kontrol grubunun 7'si (%77,8) evli, 2'sinin (%22,2) bekar olduğu görülmüştür. Çalışmaya alınan hasta ve kontrol grubunun yaş ortalaması ve ortalama eğitim süreleri Kruskal-Wallis testi ile, cinsiyet ve medeni durumları ise Ki-kare testi ile değerlendirilmiştir. Yaş, cinsiyet, eğitim süresi açısından gruplar arasında fark saptanmamıştır. Çalışmaya alınan hasta ve kontrollerin sosyodemografik özellikleri Tablo 4.1'de yer almaktadır.

Tablo 4.1. Hasta grupları ve sağlıklı kontrollerin sosyodemografik özellikleri

	Klz+OKB Ort±SS	Klz-OKB Ort±SS	Kontrol Ort±SS	Analiz ^{a,b} p
Yaş (yıl)	42,78±9,37	49,56±11,3	42,11±11,02	0,25 ^a
Eğitim (yıl)	10,78±2,53	8,78±3,80	11,11±3,18	0,30 ^a
	N (%)	N (%)	N (%)	
Cinsiyet				0,85 ^b
Erkek	5 (55,6)	6 (66,7)	6 (66,7)	
Kadın	4 (44,4)	3 (33,3)	3 (33,3)	
Medeni Durum				
Evli	1 (11,1)	3 (33,3)	7 (77,8)	
Bekar	7 (77,8)	4 (44,4)	2 (22,2)	
Boşanmış	1 (11,1)	2 (22,2)	0 (0)	

a: Kruskal-Wallis Testi, b: Ki-Kare Testi, Ort: ortalama SS: standart sapma

4.2. Hastaların Klinik Özellikleri

Klozapin+OKB grubunda hastalığın başlangıç yaşı ortalaması $18,67 \pm 3,50$ iken Klz-OKB grubunda $22,67 \pm 6,70$ olarak hesaplanmıştır. Ortalama hastalık süresi Klz+OKB grubunda $24,11 \pm 9,07$ yıl, Klz-OKB grubunda $26,89 \pm 8,82$ yıl olarak hesaplanmıştır. Hastalık başlangıç yaşı ve ortalama hastalık sürelerinde iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Klz+OKB hastalarının psikiyatri servisine toplam yatış sayısı ortalaması $5,56 \pm 5,00$ iken Klz-OKB grubunda $1,44 \pm 1,33$ olarak hesaplanmış ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmüştür ($p < 0,05$). Klz+OKB grubunda kullanılan ortalama klozapin dozu $366,67 \pm 119,89$ mg ve klozapin kullanım süresi $157,33 \pm 87,45$ ay iken, Klz-OKB grubunda kullanılan ortalama klozapin dozu $383,33 \pm 75,00$ mg, kullanım süresi ise $132,00 \pm 33,40$ ay bulunmuştur. İki grupta klozapin kullanım dozu ve süreleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Çalışmaya alınan hastaların klinik özellikleri Tablo 4.2’de bulunmaktadır.

Tablo 4.2. Hastaların klinik özellikleri

Klinik Özellikler	Klz+OKB Ort±SS	Klz-OKB Ort±SS	Analiz ^a
			p
Hastalık başlangıç yaşı	$18,67 \pm 3,50$	$22,67 \pm 6,70$	0,13
Hastalık süresi (yıl)	$24,11 \pm 9,07$	$26,89 \pm 8,82$	0,48
Toplam hastane yatış sayısı	$5,56 \pm 5,00$	$1,44 \pm 1,33$	0,02
Klozapin dozu (mg)	$366,67 \pm 119,89$	$383,33 \pm 75,00$	0,73
Klozapin kullanım süresi (ay)	$157,33 \pm 87,45$	$132,00 \pm 33,40$	0,60

a: Mann -Whitney U testi Ort: ortalama SS: standart sapma

Klз+OKB grubundaki hastaların 8'inin (%88,8) antidepresan, Klз-OKB grubunda ise 1 hastanın (%11,1) antidepresan tedavi kullandığı görülmüştür. Hastaların klozapin tedavisine ek olarak kullandıkları diğer ilaçların gruplara göre dağılımı Tablo 4.3’de görülmektedir.

Hasta gruplarının psikopatoloji şiddetine bakıldığında Klз+OKB grubu ile Klз-OKB grubu arasında toplam PANSS puanları, PANSS negatif puanları, KGİ şiddet puanları açısından anlamlı fark görülmezken, PANSS pozitif puanları, PANSS genel psikopatoloji puanları, YBOCS toplam, obsesyon ve kompulsiyon puanlarının Klз+OKB grubunda anlamlı olarak daha yüksek olduğu görülmüştür. Psikopatoloji şiddeti ile ilgili grup karşılaştırmaları Tablo 4.4'te verilmiştir.

Tablo 4.3. Hasta gruplarında klozapin tedavisine ek alınan ilaçlar

	Kl _z +OKB SAYI (N)	Kl _z -OKB SAYI (N)
Antipsikotik		
<i>Haloperidol</i>	1	
<i>Aripiprazol</i>	1	
<i>Amisülpirid</i>	1	
<i>Risperidon</i>		1
Duygudurum düzenleyici		
<i>Topiramat</i>	1	
<i>Lamotrijin</i>	1	
<i>Sodyum Valproat</i>		1
Antidepresan		
<i>Fluoksetin</i>	4	
<i>Essitalopram</i>	2	
<i>Sertralin</i>	1	1
<i>Paroksetin</i>	1	
Benzodiyazepin		
<i>Klonazepam</i>	1	
Diğer		
<i>Hidroksizin</i>	1	
<i>Propranolol</i>	1	
<i>Tetrabenazin</i>	1	

Tablo 4.4. Hasta gruplarının PANSS, Kİİ şiddet ve YBOCS puanlarının karşılaştırılması

	Kl _z +OKB		Kl _z -OKB		İst. Analiz ^a p
	Ortalama ± (SS)	Ortanca (min-maks)	Ortalama ± (SS)	Ortanca (min-maks)	
PANSS Puanı					
Toplam	60,67±14,69	62 (39-83)	49,11±12,39	43 (34-66)	p=0,07 ^a
Pozitif	14±4,33	14 (9-19)	8,78±1,09	9 (7-10)	p=0,004^a
Negatif	15,22±4,08	16 (8-22)	16,89±7,60	16 (7-27)	p=0,73 ^a
Genel Psikopatoloji	31,44±7,41	31 (22-42)	23,44±4,61	21 (19-30)	p=0,008^a
Kİİ puanı	4,22±0,66	4 (3-5)	3,78±0,83	4 (3-5)	p=0,25 ^a
YBOCS puanı					
Toplam	22,33±2,29	22(20-26)	0,44±1,01	0 (0-3)	p=0,00^a
Obsesyon	10,33±1,80	11 (8-12)	0,11±0,33	0 (0-1)	p=0,00^a
Kompulsiyon	12,00±1,41	12 (10-14)	0,33±0,70	0 (0-2)	p=0,00^a

a: Mann-Whitney U Testi, **İst. Analiz:** İstatistiksel analiz, **PANSS:** Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği, **Kİİ:** Klinik Global İzlenim Ölçeği, **YBOCS:** Yale-Brown Obsesyon ve Kompulsiyon Ölçeği **min:** minimum, **maks:** maksimum, **SS:** standart sapma

4.3. Hasta Grupları ve Sağlıklı Kontrollerin Bilişsel Testlerle İlgili Sonuçları

Hasta grupları ve sağlıklı kontrollerin bilişsel test sonuçları Kruskal-Wallis testi ile karşılaştırılmıştır.

Hasta gruplarının bilişsel test sonuçları birbirleriyle ve sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında; RİSÖT 1 (sözel anlık bellek), RİSÖT 5, RİSÖT 1-5, RİSÖT 7 (gecikmiş hatırlama), RİSÖT doğru tanıma, Kategori Akıcılık-İnsan, Kategori Akıcılık-Alternasyon, Görsel Reprodüksiyon-1, Görsel Reprodüksiyon-2, Yap/yapma testinde "Omission (yap görevi)" hatası 1. Bölüm ve "Omission (yap görevi hatası)" toplam testlerinde Klz-OKB grubunun sağlıklı kontrollerden istatistiksel olarak anlamlı bir biçimde daha kötü performans gösterdiği saptanmıştır. Kontrollü Kelime Çağrışım Testi ve Sayı Dizisi İleri testlerinde de Klz+OKB grubunun performansının anlamlı olarak Klz-OKB grubundan daha iyi olduğu saptanmıştır. Diğer bilişsel test sonuçları karşılaştırıldığında üç grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır (Tablo 4.5).

Klozapin hastalarının tamamı ele alınarak sağlıklı kontrollerle kıyaslama yapıldığında , klozapin grubundaki hastaların RİSÖT 1, RİSÖT 5, RİSÖT 1-5, RİSÖT 7, RİSÖT doğru tanıma, Kategori Akıcılık-İnsan, Kategori Akıcılık-Alternasyon, Görsel Reprodüksiyon-1, Görsel Reprodüksiyon-2, Yap/yapma testinde "Omission (yap görevi)" hatası 1. Bölüm, "Omission (yap görevi)" hatası 2. Bölüm, "Omission (yap görevi hatası)" toplam testlerinde sağlıklı kontrollere göre istatistiksel olarak anlamlı daha düşük performans gösterdiği görülmüştür. Diğer bilişsel test sonuçları karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır (Tablo 4.6).

Tablo 4.5. Hasta grupları ve sağlıklı kontrollerin bilişsel test sonuçlarının karşılaştırılması

Test	Kontrol		Kluz+OKB		Kluz-OKB		İstatistiksel Analiz ^a			
	Ort (SS)	Ortanca (min-maks)	Ort (SS)	Ortanca (min-maks)	Ort (SS)	Ortanca (min-maks)	Üçlü grup karş.	Kontrol /Kluz+OKB	Kontrol /Kluz-OKB	Kluz+OKB /Kluz-OKB
RİSÖT 1	6,00 (1,22)	6,00 (4-8)	4,56 (1,01)	4,00 (3-6)	3,67 (1,65)	4,00 (2-7)	p=0,008	p=0,14	p=0,006	p=0,80
RİSÖT 5	11,56 (1,81)	11,00 (9-15)	10,11 (2,14)	9,00 (7-13)	7,67 (2,23)	7,00 (5-11)	p=0,007	p= 0,74	p=0,006	p=0,15
RİSÖT 1-5	47,00 (8,94)	49 (31-62)	40,22 (7,87)	40 (31-56)	29,11 (6,71)	28 (19-39)	p=0,001	p= 0,55	p=0,001	p=0,05
RİSÖT 7	9,56 (1,66)	9,00 (7-12)	6,00 (3,77)	5,00 (2-13)	4,44 (1,94)	4,00 (2-7)	p=0,004	p=0,07	p=0,004	p= 0,99
RİSÖT Doğru tanıma	14,44 (0,88)	15 (13-15)	13,67 (1,22)	14,00 (12-15)	11,11 (2,80)	11,00 (6-15)	p=0,007	p=0,73	p=0,006	p=0,15
RİSÖT Yanlış tanıma	2 (3,6)	1,00 (0-11)	3,11 (3,65)	2,00 (0-11)	4,11 (6,58)	2,00 (0-20)	p=0,61			
Kontrollü Kelime Çağrışım Testi	20,89 (9,28)	19,99 (8-43)	31,00 (10,86)	32,00 (12-43)	17,33 (8,90)	15,00 (9-34)	p=0,03	p=0,27	p=1,00	p=0,03
Kategori akıcılık- hayvan	14,67 (3,24)	15 (10-19)	16,89 (6,29)	17,00 (7-26)	14,89 (5,41)	14,00 (7-22)	p=0,61			
Kategori akıcılık-insan	23,44 (3,04)	24,00 (18-29)	20,33 (7,34)	21,00 (9-33)	16,33 (4,06)	17,00 (9-22)	p=0,008	p= 0,48	p= 0,006	p=0,26
Kategori akıcılık alternasyon	14,67 (2,29)	14,00 (10-18)	11,67 (6,06)	14,00 (1-20)	9,44 (3,20)	10,00 (3-14)	p=0,023	p= 0,48	p=0,018	p= 0,53
Sayı dizisi İleri	4,89 (1,53)	4,00 (3-8)	5,78 (1,20)	6,00 (4-8)	3,89 (1,36)	4,00 (2-6)	p=0,035	p= 0,42	p=0,74	p= 0,025
Sayı dizisi Geri	5,22 (1,64)	5,00 (2-8)	4,67 (1,50)	4 (3-8)	3,89 (1,45)	4 (1-6)	p=0,15			
Sayı dizisi Toplam	10,11 (2,47)	10,00 (6-14)	10,44 (2,18)	10,00 (7-14)	7,78 (1,56)	7,00 (6-10)	p=0,035	p=1,00	p=0,11	p=0,05

a: Kruskal Wallis testi **Ort:** Ortalama, **SS:** standart sapma, **min:** minimum, **maks:** maksimum, **RİSÖT:** Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi, **WMS:** Wechsler Memory Scale

Tablo 4.5. (devam) Hasta grupları ve sağlıklı kontrollerin bilişsel test sonuçlarının karşılaştırılması

Test	Kontrol		Kız+OKB		Kız-OKB		İstatistiksel Analiz ^a			
	Ort (SS)	Ortanca (min-maks)	Ort (SS)	Ortanca (min-maks)	Ort (SS)	Ortanca (min-maks)	Üçlü grup karş.	kontrol/KI z+OKB	Kontrol /Kız-OKB	Kız+OKB /Kız-OKB
WMS- Görsel Reprodüksiyon- 1	16,89 (3,33)	17,00 (12-23)	12,44 (6,00)	13 (5-21)	10,33 (3,12)	10,00 (6-15)	p=0,01	p=0,18	p=0,01	p=1,00
WMS-Görsel Reprodüksiyon -2	14,33 (4,47)	13,00 (9-23)	9,67 (7,58)	7,00 (0-21)	7,78 (3,42)	7 (3-15)	p=0,02	p=0,12	p=0,03	p=1,00
İz sürme testi A süre	51,56 (11,77)	54,00 (32-68)	59,00 (23,68)	57,00 (27-100)	74,11 (27,46)	78,00 (28-120)	p=0,16			
İz sürme testi A hata	0,11 (0,33)	0 (0-1)	0,22 (0,44)	0 (0-1)	0,44 (0,72)	0 (0-3)	p=0,49			
İz sürme testi B süre	123,25 (47,39)	106,50 (84-225)	180,38 (81,62)	182,50 (84-300)	189,71 (91,13)	190 (80-300)	p=0,24			
İz sürme testi B hata	1,50 (1,85)	0,50 (0-4)	2,00 (2,00)	2,00 (0-5)	2,00 (1,29)	2,00 (0-4)	p=0,77			
Omission (yap görevi) hatası (1. Bölüm)	12,33 (33,64)	1,00 (0-102)	13,11 (17,83)	4,00 (0-49)	34,56 (35,78)	15,00 (3-95)	p=0,02	p=1,00	p=0,01	p=0,21
Omission (yap görevi) hatası (2. Bölüm)	0,44 (0,72)	0,00 (0-2)	3,22 (3,27)	2,00 (0-8)	4,11 (7,94)	1,00 (0-25)	p=0,07			
Omission (yap görevi) hatası (Toplam)	12,78 (34,24)	1,00 (0-104)	16,33 (20,56)	8,00 (0-55)	38,67 (41,14)	19,00 (4-120)	p=0,02	p=0,70	p=0,01	p=0,33
Commision (yapma görevi) hatası (1. Bölüm)	6,67 (4,18)	6,00 (1-12)	12,67 (8,83)	13,00 (3-26)	7,89 (3,51)	9,00 (2-12)	p=0,28			
Commision (yapma görevi) hatası (2. Bölüm)	2,67 (2,34)	2,00 (0-7)	7,00 (6,91)	3,00 (0-22)	7,44 (7,21)	4,00 (0-21)	p=0,15			
Commision (yapma görevi) hatası (Toplam)	9,33 (5,87)	9,00 (3-18)	19,67 (14,50)	23,00 (3-48)	15,56 (8,76)	14,00 (3-29)	p=0,18			
1. Bölüm P reaksiyon zamanı	588,15 (52,80)	556,36 (536-663)	610,74 (102,06)	607,09 (455-746)	688,12 (117,48)	656,13 (531-900)	p=0,15			
2. Bölüm R reaksiyon zamanı	630,86 (30,30)	637,09 (567-664)	682,16 (99,63)	682,63 (524-841)	721,09 (88,69)	728,06 (604-830)	p=0,11			

a: Kruskal Wallis testi **Ort**: Ortalama, **SS**: standart sapma, **min**: minimum, **maks**: maksimum, **WMS**: Wechsler Memory Scale

Tablo 4.6. Klozapin hastaları ve kontrollerin bilişsel test sonuçlarının karşılaştırılması

Test	Kontrol		Tüm Klozapin Hastaları		İstatistiksel Analiz ^a p değeri
	Ort (SS)	Ortanca (min-maks)	Ort (SS)	Ortanca (min-maks)	
RİSÖT 1	6,00 (1,22)	6,00 (4-8)	4,11 (1,41)	4,00 (2-7)	p=0,003
RİSÖT 5	11,56 (1,81)	11,00 (9-15)	8,89 (2,47)	9,00 (5-13)	p=0,012
RİSÖT 1-5	47,00 (8,94)	49 (31-62)	34,67 (9,11)	33,50 (19-56)	P=0,002
RİSÖT 7	9,56 (1,66)	9,00 (7-12)	5,22 (3,02)	4,50 (2-13)	p=0,001
RİSÖT Doğru tanıma	14,44 (0,88)	15 (13-15)	12,39 (2,47)	13,00 (6-15)	p=0,015
RİSÖT Yanlış tanıma	2 (3,6)	1,00 (0-11)	3,61 (5,19)	2,00 (0-20)	p=0,34
Kontrollü Kelime Çağrışım Testi	20,89 (9,28)	19,99 (8-43)	24,17 (11,92)	24,00 (9-43)	p=0,63
Kategori akıcılık- hayvan	14,67 (3,24)	15 (10-19)	15,89 (5,78)	16,00 (7-26)	p=0,59
Kategori akıcılık-insan	23,44 (3,04)	24,00 (18-29)	18,33 (6,11)	19,00 (9-33)	p=0,007
Kategori akıcılık alternasyon	14,67 (2,29)	14,00 (10-18)	10,56 (4,84)	10,00 (1-20)	p=0,017
Sayı dizisi İleri	4,89 (1,53)	4,00 (3-8)	4,83 (1,58)	5,00 (2-8)	p=0,86
Sayı dizisi Geri	5,22 (1,64)	5,00 (2-8)	4,28 (1,48)	4,00 (1-8)	p=0,08
Sayı dizisi Toplam	10,11 (2,47)	10,00 (6-14)	9,11 (2,29)	9,00 (6-14)	p=0,32

a: Mann -Whitney U testi **Ort:** Ortalama, **SS:** standart sapma, **min:** minimum, **maks:** maksimum, **RİSÖT:** Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi

Tablo 4.6. (devam) Klorzapin hastaları ve kontrollerin bilişsel testlerinin karşılaştırılması

Test	Kontrol		Tüm Klorzapin Hastaları		İstatistiksel Analiz ^a p değeri
	Ort (SS)	Ortanca (min-maks)	Ort (SS)	Ortanca (min-maks)	
WMS- Görsel Reprodüksiyon- 1	16,89 (3,33)	17,00 (12-23)	11,39 (4,76)	11,00 (5-21)	p=0,005
WMS-Görsel Reprodüksiyon -2	14,33 (4,47)	13,00 (9-23)	8,72 (5,78)	7,00 (0-21)	p=0,006
İz sürme testi A süre	51,56 (11,77)	54,00 (32-68)	66,56 (26,06)	64,50 (27-120)	p=0,14
İz sürme testi A hata	0,11 (0,33)	0 (0-1)	0,33 (0,59)	0,00 (0-2)	p=0,49
İz sürme testi B süre	123,25 (47,39)	106,50 (84-225)	184,73 (83,15)	184,00 (80-300)	p=0,10
İz sürme testi B hata	1,50 (1,85)	0,50 (0-4)	2,00 (1,64)	2,00 (0-5)	p=0,50
Omission (yap görevi) hatası (1. Bölüm)	12,33 (33,64)	1,00 (0-102)	23,83 (29,56)	6,50 (0-95)	p=0,03
Omission (yap görevi) hatası (2. Bölüm)	0,44 (0,72)	0,00 (0-2)	3,67 (5,91)	1,50 (0-25)	p=0,03
Omission (yap görevi) hatası (Toplam)	12,78 (34,24)	1,00 (0-104)	27,50 (33,58)	8,50 (0-120)	p=0,02
Commision (yapma görevi) hatası (1. Böl)	6,67 (4,18)	6,00 (1-12)	10,28 (6,96)	9,50 (2-26)	p=0,21
Commision (yapma görevi) hatası (2. Böl)	2,67 (2,34)	2,00 (0-7)	7,22 (6,85)	4,00 (0-22)	p=0,05
Commision (yapma görevi) hatası (Toplam)	9,33 (5,87)	9,00 (3-18)	17,61 (11,81)	14,00 (3-48)	p=0,07
1. Bölüm P reaksiyon zamanı	588,15 (52,80)	556,36 (536-663)	649,43 (113,94)	633,46 (455-900)	p=0,16
2. Bölüm R reaksiyon zamanı	630,86 (30,30)	637,09 (567-664)	701,63 (93,67)	696,86 (524-841)	p=0,05

a: Mann -Whitney U testi **Ort:** Ortalama, **SS:** standart sapma, **min:** minimum, **maks:** maksimum, **WMS:** Wechsler Memory Scale

4.4. DTG ile ilgili Sonuçlar

Hasta grupları ve sağlıklı kontrollerin ilgi alanlarının (ROI, region of interest) FA değerleri Kruskal Wallis testi ile karşılaştırılmıştır. $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Değerlendirilen bölgelerde üç grup arasında FA açısından anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. Hasta grupları ve sağlıklı kontrollerin FA değerleri

Beyin Bölgesi	Kontrol		Kl+OKB		Kl+OKB		İst. Analiz ^a p değeri
	Ort (SS)	Ortanca (min-maks)	Ort (SS)	Ortanca (min-maks)	Ort (SS)	Ortanca (min-maks)	
Korpus kallozum body	0,468 (0,056)	0,474 (0,357-0,548)	0,400 (0,094)	0,374 (0,244-0,521)	0,401 (0,094)	0,393 (0,189-0,525)	p=0,14
Korpus kallozum genu	0,619 (0,105)	0,617 (0,486-0,772)	0,574 (0,178)	0,641 (0,179-0,768)	0,579 (0,120)	0,569 (0,330-0,710)	p=0,87
Korpus kallozum splenium	0,655 (0,138)	0,734 (0,428-0,796)	0,621 (0,132)	0,671 (0,375-0,799)	0,660 (0,086)	0,675 (0,521-0,775)	p=0,74
Sol ALIC	0,328 (0,055)	0,341 (0,229-0,403)	0,300 (0,054)	0,317 (0,227-0,370)	0,302 (0,063)	0,284 (0,240-0,397)	p=0,46
Sol singulum	0,371 (0,062)	0,371 (0,262-0,438)	0,355 (0,077)	0,352 (0,231-0,482)	0,372 (0,066)	0,377 (0,261-0,479)	p=0,84
Sol talamus	0,278 (0,031)	0,271 (0,251-0,357)	0,270 (0,020)	0,271 (0,239-0,310)	0,262 (0,038)	0,264 (0,191-0,316)	p=0,58
Sağ ALIC	0,279 (0,026)	0,277 (0,249-0,316)	0,271 (0,087)	0,308 (0,146-0,394)	0,302 (0,058)	0,304 (0,202-0,385)	p=0,69
Sağ singulum	0,366 (0,068)	0,396 (0,225-0,434)	0,390 (0,081)	0,391 (0,277-0,540)	0,359 (0,065)	0,356 (0,225-0,453)	p=0,65
Sağ talamus	0,309 (0,064)	0,301 (0,216-0,416)	0,279 (0,015)	0,278 (0,258-0,316)	0,279 (0,051)	0,262 (0,238-0,397)	p=0,30

a: Kruskal-Wallis Testi, **İst. Analiz:** İstatistiksel analiz, **FA:** Fraksiyonel Anizotropi, **Ort:** Ortalama, **SS:** standart sapma, **ALIC:** Anterior Limb of Internal Capsule

Tüm klozapin hastalarının FA değerleri, kontrollerle kıyaslandığında ise korpus kallozum gövde bölgesinde anlamlılığa yakın bir fark görülmüştür ($p=0,05$) (Tablo 4.8).

Tablo 4.8. Klozapin hastaları ve sağlıklı kontrollerin FA değerleri

Beyin Bölgesi	Kontrol		Tüm Klozapin Hastaları		İstatistiksel Analiz ^a p değeri
	Ort (SS)	Ortanca (min-maks)	Ort (SS)	Ortanca (min-maks)	
Korpus kallozum body	0,468 (0,056)	0,474 (0,357-0,548)	0,400 (0,091)	0,392 (0,189-0,525)	0,05
Korpus kallozum genu	0,619 (0,105)	0,617 (0,486-0,772)	0,577 (0,147)	0,631 (0,179-0,768)	0,66
Korpus kallozum splenium	0,655 (0,138)	0,734 (0,428-0,796)	0,640 (0,110)	0,673 (0,375-0,799)	0,52
Sol ALIC	0,328 (0,055)	0,341 (0,229-0,403)	0,301 (0,057)	0,294 (0,227-0,397)	0,23
Sol singulum	0,371 (0,062)	0,371 (0,262-0,438)	0,364 (0,070)	0,365 (0,231-0,482)	0,70
Sol talamus	0,278 (0,031)	0,271 (0,251-0,357)	0,266 (0,030)	0,269 (0,191-0,316)	0,46
Sağ ALIC	0,279 (0,026)	0,277 (0,249-0,316)	0,287 (0,074)	0,306 (0,146-0,394)	0,56
Sağ singulum	0,366 (0,068)	0,396 (0,225-0,434)	0,374 (0,073)	0,365 (0,225-0,540)	0,98
Sağ talamus	0,309 (0,064)	0,301 (0,216-0,416)	0,279 (0,037)	0,274 (0,238-0,397)	0,19

a: Mann-Whitney U testi, **FA**: Fraksiyonel Anizotropi, **Ort**: Ortalama, **SS**: standart sapma, **ALIC**: Anterior Limb of Internal Capsule

4.4.1. Hastalık belirtilerinin şiddeti ve DTG bulguları arasındaki ilişki

Psikopatoloji şiddeti ile beyin bölgelerinin FA değerleri arasındaki ilişki Spearman korelasyon analizi ile incelendiğinde; Kız+OKB grubunda toplam YBOCS

skoru ile korpus kallozum gövde FA değeri arasında pozitif ($r: 0,678$, $p=0,045$) ve sol singulum FA değeri arasında negatif ($r:-0,670$, $p=0,049$) anlamlı bir ilişki görülmüştür. Aynı zamanda YBOCS-Obsesyon puanı ile sol singulum ($r:-0,703$, $p=0,035$) ve YBOCS-Kompulsiyon puanları ile korpus kallozum splenium FA değeri ($r:-0,769$, $p=0,01$) arasında negatif bir ilişki saptanırken YBOCS-Kompulsiyon puanları ile sol ALIC FA değeri ($r:0,906$, $p=0,001$) arasında pozitif anlamlı ilişki saptanmıştır. Psikopatoloji şiddetini gösteren diğer testler ile beyin bölgelerinin ortalama FA değerleri arasında ilişki saptanmamıştır.

4.4.2. Bilişsel belirtiler ile DTG bulguları arasındaki ilişki

Klozapin+OKB grubunun Klz-OKB grubundan anlamlı olarak daha yüksek performansının saptandığı Kontrollü Kelime Çağrışım Testi ve Sayı Dizisi İleri testi sonuçları ile beyin bölgelerinin FA değerleri arasındaki korelasyon Spearman korelasyon analizi ile incelenmiştir. Klz+OKB grubunda Sayı Dizisi-İleri testi sonuçları ile sağ singulum FA değerleri arasında anlamlı bir negatif ilişki saptanmıştır ($r:-0,897$, $p=0,001$).

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada klorzapin tedavisi sonrası obsesif kompulsif belirtileri gelişen hastalar ile obsesif kompulsif belirtisi gelişmeyen hastalar, psikopatoloji düzeyleri ve bilişsel işlevler açısından kesitsel olarak değerlendirilmiş ve beyaz madde değişikliklerini saptamak üzere hastalara DTG çekilmiştir. Hasta grupları bilişsel işlevler ve DTG bulguları açısından yaş, cinsiyet, eğitim durumu bakımından eşleştirilmiş olan sağlıklı kontrollerle kıyaslanmıştır. Yapılan analizlerde yaş, cinsiyet ve eğitim durumu bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Klorzapin tedavisi sonrası obsesif kompulsif bozukluk belirtileri başlayan (Kl+OKB) hasta grubu, klorzapin sonrası obsesif kompulsif bozukluk belirtileri başlamayan (Kl-OKB) hasta grubu ile klinik özellikler açısından kıyaslandığında hastalık başlangıç yaşı ve toplam hastalık süresi açısından iki grup arasında anlamlı fark saptanmadığı halde psikiyatri servisine toplam yatış sayısının Kl+OKB grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu görülmüştür. Hastaneye toplam yatış sayısı ve süresi, psikiyatrik hastalıkların gidişini değerlendirmede önemli belirteçlerden biri olarak kabul edilmektedir. Obsesif kompulsif belirtilerin eşlik ettiği grupta hastaneye yatış sayısının daha yüksek olmasının saptanması da uzun vadede hastalık gidişinin daha kötü olduğunun bir göstergesi olabilir. Literatürde şizofrenide eşlik eden obsesif kompulsif belirtilerin, hastanede daha uzun süre yatış ve yaşamboyu kötü prognoz ile ilişkili olduğuna dair yayınlar mevcuttur (Berman ve ark. 1995, Hwang ve ark. 2000). Bu çalışmada elde edilen verilere bakarak belirtilen literatür ile uyumlu bir şekilde klorzapin+OKB grubunun daha kötü yaşamboyu prognoz gösterdiği yorumu yapılabilir.

Kl+OKB grubunda kullanılan ortalama klorzapin dozu $366,67 \pm 119,89$ mg/gün ve toplam klorzapin kullanım süresi $157,33 \pm 87,45$ ay iken, Kl-OKB grubunda kullanılan ortalama klorzapin dozu $383,33 \pm 75,00$ mg/gün, kullanım süresi ise $132,00 \pm 33,40$ ay bulunmuştur. İki grupta günlük klorzapin kullanım dozu ve toplam süreleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Klorzapin tedavisi kullanan ve obsesif

kompulsif belirtileri eşlik eden hastalar, obsesif kompulsif belirtisi olmayan klozapin hastalarıyla kıyaslandığında komorbid hastalarda klozapin tedavi süresinin daha uzun olduğu bir çalışmada bildirilmiştir (Lin ve ark. 2006). Ayrıca başka bir çalışmada obsesif kompulsif belirti şiddeti ile klozapin tedavi süresi ilişkili bulunmuştur (Schirmbeck ve ark. 2011). Ertuğrul ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (2005) ise obsesif kompulsif belirtiler eşlik eden klozapin hastaları ile eşlik etmeyen hastalar arasında klozapin kullanım süreleri açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Gürcan ve arkadaşlarının 2016 yılında yaptığı çalışmada ise klozapin tedavisi sonrası obsesif kompulsif belirtisi gelişen hastalar, klozapin öncesinde de obsesif kompulsif belirtisi olup devam eden hastalar ve klozapin tedavisi öncesi ya da sonrası obsesif kompulsif belirtisi olmayan hastalar kıyaslanmış, üç grup arasında klozapin kullanım süreleri ve dozları açısından anlamlı fark görülmemiştir. Günlük klozapin dozu ile obsesif kompulsif belirtilerin arasındaki ilişki incelendiğinde ise literatürde obsesif kompulsif belirtileri olan hastalarda kullanılan klozapin dozunun daha yüksek olduğunu (Reznik ve ark. 2004) ya da yüksek klozapin dozu ile obsesif kompulsif belirti şiddetinin ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (Shirmbeck ve ark. 2011). Bununla beraber diğer çalışmalarda klozapin dozu ile obsesif kompulsif belirtiler arasında ilişki saptanmamıştır (Ertugrul ve ark. 2005, Doyle ve ark. 2014, Gürcan ve ark. 2016). Bizim çalışmamızda da toplam klozapin tedavi süreleri ve günlük kullanım dozları açısından obsesif kompulsif belirtiler eşlik eden grup ile eşlik etmeyen grup arasında anlamlı bir fark olmadığı gösterilmiştir. Bu bulgu da klozapin tedavisi sonrası ortaya çıkan obsesif kompulsif belirtilerin klozapin dozu ya da kullanım süresi ile ilişkili olmadığı şeklinde yorumlanabilir.

Psikopatoloji şiddeti açısından hastalık grupları incelendiğinde, KGİ puanları, PANSS toplam puanı ve PANSS negatif puanı arasında gruplar arasında anlamlı fark saptanmazken PANSS pozitif ve PANSS genel psikopatoloji alt puanlarının Kİz+OKB grubunda anlamlı olarak daha yüksek olduğu görülmüştür. 2009 yılında yapılan, 23 çalışmanın dahil edildiği bir metaanalizde şizofrenide eşlik eden obsesif kompulsif belirtilerin daha yüksek pozitif, negatif ve genel psikopatoloji şiddeti ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (Cunill ve ark. 2009). Ayrıca Sa ve arkadaşlarının 2009 yılında

yaptığı bir çalışmada obsesif kompulsif belirti/bozukluk eşlik eden şizofreni hastalarının eşlik etmeyenlerle kıyaslandığında PANSS negatif, pozitif ve genel psikopatoloji alt puanlarının anlamlı olarak daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada PANSS toplam puanları arasında iki grup arasında anlamlı fark saptanmaması toplam psikopatoloji şiddeti bakımından gruplar arasında fark olmadığını göstermekle birlikte, PANSS pozitif ve PANSS genel psikopatoloji alt puanlarının Klz+OKB grubunda anlamlı olarak yüksek olması, şizofrenide eşlik eden obsesif kompulsif belirtilerin bazı belirti alt gruplarının şiddetiyle ilişkili olabileceğini düşündürmüştür.

Klz+OKB grubundaki hastaların 8'inin (%88,8) antidepresan, Klz-OKB grubunda ise 1 hastanın (%11,1) antidepresan tedavi kullandığı ve kullanılan tüm antidepresanların SSRI grubundan olduğu görülmüştür. Bu durum, hasta grupları dikkate alındığında beklenen bir bulgudur. Klozapin tedavisi sonrası gelişen obsesif kompulsif belirtiler, pratikte obsesif kompulsif bozukluk gibi tedavi edilmekte, tedavide de en sık olarak SSRI'lar kullanılmaktadır (de Haan ve ark. 1999, Lykouras ve ark. 2003). Bizim çalışmamızda da klozapine obsesif kompulsif belirtilerin eşlik ettiği grupta hastaların neredeyse tamamı klozapin tedavisine ek olarak SSRI kullanmaktaydı. Ayrıca şizofreni hastalarında obsesif kompulsif belirtiler dışında depresif belirtiler ve negatif belirtiler için de SSRI tedavisi kullanılabilir. Klozapine obsesif kompulsif belirtinin eşlik etmediği hasta grubunda kullanılan SSRI tedavisinin negatif belirtilerin tedavisi amacı ile kullanıldığı düşünülmüştür.

Çalışmamızda Klz+OKB grubu, Klz-OKB grubu ve sağlıklı kontrollerde şizofreni ve OKB'de etkilendiği bilinen bazı beyin bölgeleri (korpus kallozum gövde, genu ve splenium, her iki internal kapsülün ön bacağı (Anterior Limb of Internal Capsule-ALIC), singulum, talamus) DTG yapılarak ilgi alanı (ROI) yöntemi ile incelenmiş, gruplar arasında ilgili beyin bölgelerinin FA değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Her iki grup birleştirilip kontrollerle kıyaslandığında ise klozapin hastalarının korpus kallozum gövde FA değerlerinin kontrollere göre anlamlılığa yakın bir farkla daha düşük olduğu görülmüştür.

Kronik şizofreni hastalarında, DTG çalışmalarında sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında prefrontal ve temporal loblardaki FA azalması ve bu bölgeleri birbirine bağlayan lif demetleri, özellikle de unsinat fasikül ve singulum demetinin yanı sıra korpus kallosum ve internal kapsül anormallikleri en sık rastlanan pozitif bulgulardır (Wheeler ve Voineskos 2014, Karlsgodt 2016). Kronik şizofreni hastaları dışında, ilk atak hastalar, yüksek riskli grup ve şizofreni hastalarının birinci derece yakınlarını da inceleyen beyaz cevher anormallikleri ile ilgili birçok araştırma sonuçlarında değişkenlik ve çelişkiler olduğu görülmektedir. Bulgulardaki heterojenitenin birçok farklı nedeni olabileceği düşünülmektedir. Özellikle çalışmalar arasında görüntüleme modaliteleri ve analizleri arasındaki yöntemsel farklılıklar, farklı sosyodemografik özellikte ve farklı klinik evrelerdeki hasta gruplarının çalışmaya dahil edilmesi, çalışmaya alınan hasta sayılarının değişkenlikleri, değişken sonuçlarda etkisi olabilen nedenler arasında sayılabilir.

Klozapin tedavisi ile beyinde birçok yapısal ve işlevsel değişikliklerin olduğu görüntüleme çalışmalarında gösterilmiştir (Garcia ve ark. 2015, Arango ve ark. 2003, Molina ve ark. 2003, Nakajima ve ark. 2015). Bir gözden geçirmede yapısal görüntüleme bulguları incelenmiş, klozapin tedavisi tipik antipsikotik tedaviyle karşılaştırıldığında kaudat çekirdekte hacim azalması ile ilişkili bulunmuştur (Garcia ve ark. 2015). Bir çalışmada da klozapine geçiş sonrası, tipik antipsikotiklerle indüklenen kaudat çekirdek hacmindeki artışın geri döndüğü gösterilmiştir (Chakos ve ark. 1995). PET ya da SPECT ile yapılan fonksiyonel görüntüleme çalışmalarında ise klozapin tedavisi alan hastalarda özellikle prefrontal korteks olmak üzere frontal loblarda aktivite azalması gösterilmiştir (Rodriguez ve ark. 1997, Molina ve ark. 2005; 2007; 2008, Cohen ve ark. 1999). Ertuğrul ve arkadaşlarının yaptığı (2009) SPECT çalışmasında ise klozapin tedavisi başladıktan 8 hafta sonra tedavi öncesine göre frontal lobda artmış perfüzyon gösterilmiştir. Ancak klozapinin etkilerinin DTG ile incelendiği izlem çalışması literatürde bir tanedir. Bölümümüzde yürütülmüş olan Özçelik-Eroğlu ve arkadaşlarının (2014) izlem çalışmasında voksel temelli bir analiz yöntemi olan *Tract Based Spatial Statistics* (TBSS) yöntemi ile 12 haftalık klozapin tedavisi ile korpus kallosumun splenium, genu ve gövde bölgeleri, sol

singulum, bilateral unsinat fasikül, bilateral talamus, bilateral anterior talamik radyasyon, bilateral inferior longitudinal fasikül, sol superior longitudinal fasikül, sol inferior frontooksipital fasikül, sol serebellum başta olmak üzere toplam 31 koordinatta FA değerlerinde artış saptanmıştır. Elde edilen sonuçlar klozapin tedavisinin bu bölgelerde bağlantılanmayı artırıcı etkisi olduğu şeklinde yorumlanmıştır. Aynı çalışmada, klozapin tedavisi sonrası PANSS toplam ve genel psikopatoloji alt ölçek puanlarındaki azalma ile sol ALIC FA'sındaki artış ve PANSS genel psikopatoloji alt ölçek puanları ve KGI ölçeği puanlarındaki azalma ile sol unsinat fasikül FA değerlerindeki artış arasında ilişki olduğu saptanmıştır. Bu bulgular, klozapin tedavisinin şizofreni hastalarında beyaz cevher yapılanması üzerinde yaygın etkileri olduğunu göstermektedir. Bu çalışmada ise klozapin kullanan tüm hastalar ile sağlıklı kontroller kıyaslandığında, klozapin hastalarında sadece korpus kallozum gövde bölgesinde anlamlılığa yakın olarak FA değerlerinde düşüklük olduğu saptanmış, diğer bölgelerde bir farklılık bulunmamıştır. Bu çalışmanın kesitsel olması, hastaların uzun yıllardır klozapin kullanıyor olması, klozapinin beyaz cevher üzerine olan etkileri nedeniyle sağlıklı kontrollerle olan olası farklılıkların kaybolmuş olması veya hasta sayısının azlığı nedeniyle olası farklılıkların tespit edilememiş olması bu bulgunun nedenleri arasında olabilir.

OKB'de ise korpus kallozum ve singulat lifler FA değişikliklerinin en sıklıkla bildirildiği bölgelerdir (Szezsko ve ark. 2005, Admon ve ark. 2012, Benedetti ve ark. 2013, Fontenelle ve ark. 2011, Bora ve ark. 2011, Nakamae ve ark. 2011, Garibotto ve ark. 2010, Li ve ark. 2011, Yoo ve ark. 2007, Nakamae ve ark. 2008). OKB'de beyaz madde değişikliklerinin klinik belirtiler ile ilişkisine bakıldığında obsesif kompulsif belirti şiddeti ile beyaz cevher değişiklikleri arasında ilişki olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (Admon ve ark. 2012, Garibotto ve ark. 2010, Li ve ark. 2011, Ha ve ark. 2009) ve bu değişikliklerin antidepresan tedavi sonrası geriye döndüğünü gösteren çalışmalar da vardır (Fan ve ark. 2012, Yoo ve ark. 2007). Admon ve arkadaşlarının yaptığı (2012) bir çalışmada OKB hastalarında kontrollerle kıyaslandığında sağ unsinat lifler ve sol singulumda FA değerlerinin kontrollere göre daha düşük olduğu saptanmıştır.

Literatürde antipsikotik kullanımı sonrası gelişen obsesif kompulsif belirtiler ile ilişkili bir tane nörogörüntüleme çalışması vardır. Bu çalışmada Shirmbeck ve arkadaşları (2015) ikinci nesil antipsikotik kullanan şizofreni hastalarının nöral işlemlerinin obsesif kompulsif belirtiler ile ilişkisini fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme ile araştırmıştır. Antiserotonerjik profili daha belirgin olan klopazin ve olanzapin alan toplam 21 hasta ile antidopaminerjik profili daha belirgin olan amisülpirid ve aripiprazol tedavisi alan toplam 19 hasta kıyaslandığında yanıt baskılanmasının değerlendirildiği bir bilişsel test sırasında ilk grup hastada orbitofrontal korteks aktivitesinde anlamlı artış görülmüştür. Obsesyonların şiddeti ile orbitofrontal korteks aktivitesinde değişme ilişkili bulunmuştur. Klopazine bağlı obsesif kompulsif belirtileri gelişen hasta grubu ile ilgili DTG çalışması ise bulunmamaktadır. Bu açıdan literatürde ilk olan çalışmamızda Klz+OKB, Klz-OKB ve sağlıklı kontrol grupları arasında incelenen beyin bölgelerinde FA değerleri açısından fark saptanmamasının birçok nedeni olabilir. Öncelikle üç grup arasında bakılan beyin bölgelerinde yapısal olarak fark gerçekten olmayabilir ve bu bölgelerdeki FA değerlerinin farkı obsesif kompulsif belirti ortaya çıkışı açısından belirleyici olmayabilir. İkinci olarak Klz+OKB grubunda antidepresan kullanımının etkisi ile var olan yapısal farklılık kaybolmuş olabilir. Ancak çalışmaya alınan hastalarda bu kısıtlılığı kontrol edebilmek amacıyla, devam eden patolojiye işaret etmesi için YBOCS semptom şiddeti 16 üstü olan hastalar seçilmiştir. Antidepresanların beyaz cevhere etkisi üzerine Yoo ve arkadaşlarının 2007 yılında yaptığı çalışmada, OKB grubunda tedavi öncesinde korpus kallozum, internal kapsül ve sağ kaudatın süperolateral bölgesinde beyaz cevherde gözlenen FA yüksekliğinin, 12 haftalık sitalopram tedavisi sonrası kaybolduğu gösterilmiştir. Fan ve arkadaşlarının 2012 yılında yaptığı çalışmada ise, 12 haftalık SSRI tedavisi sonrasında OKB hastaları sol striatum ve sağ midbrain bölgesinde radyal difüzivitede ve sağ midbrain bölgesinde Do değerinde azalma gösterilmiştir. Bu bulgular antidepresan tedavinin, beyaz cevher yapısı üzerinde etkili olabileceğini göstermektedir. Üçüncü olarak çalışmaya alınan hasta sayısı, bu bölgelerde olan yapısal farkların tespit edilebilmesi için yeterli olmamış olabilir. Son olarak da bu çalışmada hipotez temelli bir yöntem olması

nedeni ile tercih edilen ROI yöntemiyle, belli beyin bölgelerinde belirlenmiş olan koordinatlarda yapısal farklar tespit edilmemiş olabilir. Öte yandan grupların voksel temelli analiz ile tüm beyin FA değerleri açısından karşılaştırılması, gruplar arasındaki olası yapısal farkların tespit edilmesini sağlayabilir.

Çalışmamızda klozapin sonrası obsesif kompulsif belirtiler gelişen grupta obsesif kompulsif belirtilerin şiddeti ile incelenen beyin bölgelerindeki FA değerleri arasında bir ilişki olup olmadığı da incelenmiştir. Kİz+OKB grubunda toplam YBOCS skoru ile korpus kallozum gövde FA değeri arasında pozitif, sol singulum FA değeri arasında negatif yönde anlamlı bir ilişki görülmüştür. Obsesyon ve kompülsiyon belirti şiddetlerinin ayrı ayrı, beyin bölgelerinin FA değerleriyle ilişkisi incelendiğinde YBOCS-Obsesyon puanı ile sol singulum FA değerleri arasında negatif bir ilişki olduğu, YBOCS-Kompülsiyon puanları ile korpus kallozum splenium FA değeri arasında negatif, sol ALIC FA değeri arasında pozitif yönde anlamlı ilişki olduğu saptanmıştır.

Literatürde OKB hastalarında obsesif kompulsif belirti şiddeti ile FA bulguları arasında ilişkiyi inceleyen çalışmalar bulunmaktadır. Admon ve arkadaşlarının yaptığı (2012) çalışmada sağ unsinat lifler ve sol singulumda FA değerleri ile YBOCS ile değerlendirilen obsesif kompulsif bozukluk şiddeti arasındaki ilişkiye bakıldığında, düşük FA değerlerinin daha yüksek YBOCS puanları ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Bu bulgular, OKB'de limbik-frontal bölgelerdeki bağlantısallığın bozulduğu şeklinde yorumlanmıştır. Bir başka çalışmada da OKB'de kontrollerle kıyaslandığında korpus kallozum splenium, bilateral singulat lifler, superior longitudinal lif, optik radyasyon ve inferior frontooksipital lifte anlamlı düzeyde FA düşüklüğü tespit edilmiş; YBOCS şiddeti arttıkça sağ ve sol inferior frontooksipital lif, optik radyasyon ve superior longitudinal lif FA değerlerinde azalma olduğu gösterilmiştir (Garibotto ve ark. 2010). 25 erkek OKB hastasının sağlıklı kontrollerle kıyaslandığı bir çalışmada da sol ön singulatta anlamlı olarak kontrollere göre FA değerlerinin daha düşük olduğu tespit edilmiştir. Ağırlıklı olarak saldırganlık/kontrol etme semptom boyutu olan hastalarda sol ön singulat FA değerleri anlamlı olarak düşük saptanırken, kontaminasyon/temizleme semptom boyutu olanlarda bilateral orta prefrontal

bölge ve sol superior prefrontal bölge FA'larının daha yüksek olduğu görülmüştür. Bu bulgular, OKB'de farklı belirti boyutları ile FA değişikliklerinin farklı bölgesel paternleri olduğu şeklinde yorumlanmıştır (Ha ve ark. 2009). Li ve arkadaşlarının 2011 yılında yaptığı çalışmada ise OKB'de korpus kallozum gövde ve genu bölgesinde ve sağ superior temporal girus beyaz cevherde kontrollerle kıyaslandığında FA değerinin anlamlı olarak daha yüksek olduğu görülmüş, ayrıca sol orta temporal girus FA değerlerinin de YBOCS Toplam ve Obsesyon puanları ile pozitif yönde ilişkili olduğu gösterilmiştir. Çalışmalarda beyaz cevherde azalmış FA değerleri genellikle bahsedilen bölgedeki beyaz cevher bütünlüğündeki azalma ile ilişkilendirilmektedir. Bu azalmanın da aksonal çıkıntıların sayısında azalma, aksonal miyelin kaybı ya da lif demetlerinin tutarlı yönelimlerinin azalması gibi nedenleri olduğu düşünülmektedir. Artmış FA değerlerinin altında yatan mekanizma ise tam olarak bilinmemektedir. Artmış FA değerlerinin daha çok artmış miyelinizasyon ve nöronal yeniden modellenme ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (Beaulieu 2002, Rosas ve ark. 2006). Yani OKB'de saptanan artmış FA değerleri, nöronal değişikliklerle ilgili patolojik bir süreci yansıtır ve obsesif kompulsif belirtiler bu beyin hasarı sonucu ortaya çıkıyor olabilir. Bizim çalışmamızda da, Klz+OKB grubunda YBOCS Toplam ve Obsesyon puanları ile sol singulum FA değerleri arasında anlamlı bir negatif ilişki saptanmıştır. Yani, Klz+OKB grubunda YBOCS Toplam ve Obsesyon alt ölçeği puanları arttıkça, sol singulum FA'sında düşme görülmektedir. Bu bulgu, obsesif kompulsif belirtilerinin, özellikle obsesyonlarının şiddeti daha fazla olan hastaların sol singulumdaki beyaz cevher bütünlüğünün daha az olduğuna işaret edebilir. Ayrıca YBOCS-Kompulsiyon puanları ile korpus kallozum splenium FA değeri arasında da negatif bir ilişki saptanmıştır. YBOCS Kompulsiyon alt ölçeği puanı arttıkça korpus kallozum splenium FA değerlerinde düşme görülmesi de kompulsiyon şiddeti ile korpus kallozum splenium bölgesinin beyaz cevher bütünlüğünün ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. YBOCS Toplam puanı ile korpus kallozum gövde FA değeri ve YBOCS-Kompulsiyon puanları ile sol ALIC FA değeri arasında ise pozitif anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Korpus kallozum FA değerlerinde yükseklik, OKB hastalarında daha önce gösterilen bir bulgudur (Li ve

ark. 2011). Bizim çalışmamızda Klz+OKB grubunda, Klz-OKB grubuna göre FA değerlerinde anlamlı bir fark gösterilemese de obsesif belirtileri çıkan grupta semptom şiddetinin artması ile korpus kallozum gövde bölgesinde bağlantısallığın artmış olduğu gösterilmiştir. İnternal kapsül, bazal ganglionlar ve talamus bölgeleri arasında yer alır ve hem aşağıdan yukarı, hem de yukarıdan aşağıya uzanan projeksiyon liflerinden oluşur. İnternal kapsülün ön bacağı ise (ALIC) esas olarak talamusu frontal loba bağlayan anterior talamik radyasyonu da içerir ve OKB'de etkilendiği bilinen fronto-striato-talamo-kortikal döngülerle ilgilidir (Piras ve ark. 2013). YBOCS-Kompulsiyon puanları ile sol ALIC FA değeri arasında ise pozitif anlamlı bir ilişkinin görülmesi, özellikle kompulsif belirtilerin patofizyolojisinde bu bölgenin önemine işaret etmesi açısından önemlidir. Bizim çalışmamız bir izlem çalışması olmadığından neden-sonuç ilişkisi kurmak mümkün görünmemektedir. Ancak yine de bu bulgular, klozapin kullanımı sonrası ortaya çıkan obsesif kompulsif belirtilerin şiddetinin bazı beyin bölgelerindeki mikroyapısal değişikliklerle ilişkili olabileceği konusunda fikir vermektedir.

Çalışmamızda gruplar bilişsel testler, açısından kıyaslandığında Kontrollü Kelime Çağrışım Testi ve Sayı Dizisi İleri testlerinde Klz+OKB grubunun performansının anlamlı olarak Klz-OKB grubundan daha iyi olduğu saptanmıştır. Bu testlerle beyin yapısal bütünlüğünü gösterdiği düşünülen FA değerleri arasındaki ilişki incelendiğinde ise Klz+OKB grubunda Sayı Dizisi-İleri testi sonuçları ile sağ singulum FA değerleri arasında anlamlı bir negatif ilişki saptanmıştır.

Kontrollü Kelime Çağrışım Testi, sözel akıcılık testlerinin bir alt testi olarak değerlendirilir. Bu test, sözel üretimin akışı ve hızını, strateji geliştirme ve düşüncelerini organize etme becerisini ve işlem belleğini ölçmede kullanılır; bireyin sözel bilgiyi saklamakta veya gerektiğinde bu bilgiye ulaşmakta uygun strateji kullanıp kullanamamasını test eder. Bu yönüyle özellikle dikkatin, işlem belleğinin ve yürütücü işlevlerin bir göstergesidir. Sayı Dizisi-İleri testi ise daha çok dikkat ile ilişkili bir test olarak tanımlanmaktadır. Klozapin+OKB grubunda bu testlerin performansının Klz-OKB grubundan anlamlı olarak daha iyi bulunması, obsesif kompulsif belirtileri eşlik eden grubun dikkat alanında daha iyi olduğu şeklinde

yorumlanabilir. Bu durum OKB'de artmış dikkat eğilimi ile ilişkili olabilir. OKB'de artmış dikkat eğilimi ile ilgili iki farklı hipotez öne sürülmektedir. Vijilans hipotezine göre OKB hastalarının obsesyonla ilişkili uyarılara karşı aşırı duyarlı olduğu ve OKB ile ilişkili uyarıyı tanımlamak ve bunlara yönelmek için algılama eşiğinin düştüğü öne sürülmektedir (Armstrong ve Olatunji 2012). Bunun aksine, gecikmeli ayrılma/sürdürüm hipotezi ise OKB hastalarının artmış bir vijilans göstermediğini veya OKB ilişkili uyarılara daha çabuk yönelmediğini; daha ziyade, uyarılardan kurtulma ya da daha sonraki işlem aşamalarına geçerken uyaranda sabit kalma sorunları yaşadığını öne sürmektedir (Georgiou ve ark. 2005). Sonuçta artmış vijilans ya da uyaranda sabit kalma OKB hastalarında artmış dikkat ile ilişkili olabilir. Bizim çalışmamızda da gösterilen obsesif kompulsif belirtilerin eşlik ettiği grupta dikkat ile ilişkili performansın eşlik etmeyen gruptan daha iyi bulunmasının bu durum ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Klz+OKB grubunda anlamlı olarak daha iyi bulunan testlerle FA değerleri arasındaki ilişki incelendiğinde ise Klz+OKB grubunda Sayı Dizisi-İleri testi sonuçları ile sağ singulum FA değerleri arasında anlamlı bir negatif ilişki saptanmıştır. Yani bu grupta Sayı Dizisi-İleri testi performansı arttıkça, sağ singulum FA değerleri düşmektedir. Bu bulgu FA yüksekliği veya düşüklüğünün olumlu veya olumsuz olarak yorumlanmasının doğru olmadığını, genellenemeyeceğini göstermesi bakımından ilginçtir. FA bulgularını yorumlarken hastalığa neden olan süreçler, hastalık sürecinde eklenen uyumsal olan veya olmayan değişimler, birbiriyle bağlantılı çalışan farklı bölgelerin birbiriyle ilişkisi gibi birçok etkenin belirleyici olduğu gözardı edilmemelidir.

Bu çalışma, klozapine bağlı obsesif kompulsif belirtileri gelişen hasta grubundaki yapısal değişiklikleri DTG bulguları aracılığı ile saptamaya, bu hasta grubunun nörobilişsel işlevlerini değerlendirmeye ve klozapin tedavisi sonrası obsesif kompulsif belirti gelişmeyen hasta grubu ile kıyaslamaya yönelik ilk çalışmadır. Çalışma sonucunda klozapin tedavisi sonrası obsesif kompulsif belirtileri olan grubun toplam yatış sayısının anlamlı olarak daha yüksek olduğu bulunmuş, bu bulgu, obsesif kompulsif belirtileri eşlik eden hasta grubunun eşlik etmeyenlere göre daha kötü klinik gidiş ile seyrettiği şeklinde yorumlanmıştır. Ayrıca Klz+OKB

grubunda, YBOCS ile belirlenen obsesif kompulsif belirtilerin şiddetinin OKB patofizyolojisinde önemli olduğu bilinen singulum, korpus kallozum gibi beyin bölgelerinde beyaz cevher bütünlüğünü gösteren FA değerleri ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Bunlara ek olarak, obsesif kompulsif belirti eşlik eden hasta grubunda Kontrollü Kelime Çağrışım Testi ve Sayı Dizisi İleri testlerinde daha iyi performans gözlenmiş olması, bu hasta grubunun bilişsel işlevlerinin, özellikle dikkatinin daha iyi olduğunu göstermiştir. Ancak bu kesitsel bulgular, bilişsel belirtileri, dikkati daha iyi olan klozapin hastalarında mı OKB görülmekte, yoksa OKB gelişen hastalarda dikkat artmakta sorusunu yanıtlamamaktadır. Bütün bulgular göz önüne alındığında, özellikle gruplardaki hasta sayısının az olması çalışmanın en büyük kısıtlılığı olarak düşünülmüştür. Grup sayılarının küçük olması nedeni ile gruplar arasındaki olası nörobilişsel ya da beyin yapısı ile ilgili farkların istatistiksel olarak ortaya çıkarılamamış olması mümkündür. Bununla beraber, küçük sayıdaki örnekleme rağmen anlamlı olarak bulunan bulguların ise değerli olduğu düşünülmüştür. Gruplar arasında ilaç kullanımı açısından bazı farkların olması da çalışmanın bir diğer kısıtlılığıdır. Ancak klozapin kullanan hastalar, tedaviye dirençli hastalar oldukları için birçoğunda klozapine ek tedaviler kullanılması kaçınılmaz bir durumdur. Çalışmanın kesitsel olarak yapılmış olması nedeniyle bulguların zamansal ilişkisi ile ilgili de yorum yapmak, neden-sonuç ilişkisi kurmak mümkün olmamaktadır.

Bu çalışmanın bulgularının, klozapine bağlı OKB görülen ve görülmeyen daha yüksek sayıda hastanın, nörobilişsel özellikleri ve beyin görüntüleme bulguları bakımından tedavi öncesi ve sonrası değerlendirmelerinin olduğu, uzun süreli izlem çalışmalarıyla desteklenmesi gereklidir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada klozapin tedavisi sonrası obsesif kompulsif belirtileri gelişen ve gelişmeyen hasta grubunda beyindeki yapısal değişiklikleri ve bilişsel işlevleri değerlendirmek ve sağlıklı kontrollerle karşılaştırmak amaçlanmıştır.

Hasta grupları kıyaslandığında, psikiyatri servisine toplam yatış sayısının Klz+OKB grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu görülmüştür. Obsesif kompulsif belirtilerin eşlik ettiği grupta hastaneye yatış sayısının daha yüksek olmasının uzun vadede daha kötü hastalık gidişi ve yaşamboyu prognoz ile ilişkili olduğu yorumu yapılabilir. İki grupta günlük klozapin kullanım dozu ve toplam süreleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Bu bulgu da klozapin tedavisi sonrası ortaya çıkan obsesif kompulsif belirtilerin klozapin dozu ya da kullanım süresi ile ilişkili olmadığı şeklinde yorumlanabilir.

Psikopatoloji şiddeti açısından hastalık grupları incelendiğinde ise PANSS pozitif ve PANSS genel psikopatoloji alt puanlarının Klz+OKB grubunda anlamlı olarak daha yüksek olduğu görülmüştür. Bu çalışmada PANSS toplam puanları arasında iki grup arasında anlamlı fark saptanmaması toplam psikopatoloji şiddeti bakımından gruplar arasında fark olmadığını göstermekle birlikte, PANSS pozitif ve PANSS genel psikopatoloji alt puanlarının Klz+OKB grubunda anlamlı olarak yüksek olması, şizofrenide eşlik eden obsesif kompulsif belirtilerin bazı belirti alt gruplarının şiddetiyle ilişkili olabileceğini düşündürmüştür.

Klz+OKB grubu, Klz-OKB grubu ve sağlıklı kontrollerde şizofreni ve OKB'de etkilendiği bilinen bazı beyin bölgeleri (korpus kallozum gövde, genu ve splenium, ALIC, singulum, talamus) DTG yapılarak ilgi alanı (ROI) yöntemi ile incelenmiş, gruplar arasında ilgili beyin bölgelerinin FA değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Her iki grup birleştirilip kontrollerle kıyaslandığında ise klozapin hastalarının korpus kallozum gövde FA değerlerinin kontrollere göre anlamlılığa yakın bir farkla daha düşük olduğu görülmüştür. Bu sonuçların hasta sayısının azlığı, bu çalışmanın kesitsel olması, hastaların uzun yıllardır klozapin

kullanıyor olması, klozapinin beyaz cevher üzerine olan etkileri nedeniyle sağlıklı kontrollerle olan olası farklılıkların kaybolmuş olması gibi nedenleri olabilir.

Klz+OKB grubunda obsesif kompulsif belirtilerin şiddeti ile incelenen beyin bölgelerindeki FA değerleri arasındaki ilişki incelendiğinde Klz+OKB grubunda toplam YBOCS skoru ile korpus kallozum gövde FA değeri arasında pozitif, sol singulum FA değeri arasında negatif yönde anlamlı bir ilişki görülmüştür. Obsesyon ve kompülsiyon belirti şiddetlerinin ayrı ayrı, beyin bölgelerinin FA değerleriyle ilişkisi incelendiğinde ise YBOCS-Obsesyon puanı ile sol singulum FA değerleri arasında negatif bir ilişki olduğu, YBOCS-Kompulsiyon puanları ile korpus kallozum splenium FA değeri arasında negatif, sol ALIC FA değeri arasında ise pozitif yönde anlamlı ilişki olduğu saptanmıştır. Bizim çalışmamız bir izlem çalışması olmadığından neden-sonuç ilişkisi kurmak mümkün görünmemekle beraber bu bulgular, klozapin kullanımı sonrası ortaya çıkan obsesif kompulsif belirtilerin şiddetinin bazı beyin bölgelerindeki mikroyapısal değişikliklerle ilişkili olabileceği konusunda fikir vermektedir.

Hastalık grupları, bilişsel testler açısından kıyaslandığında Kontrollü Kelime Çağrışım Testi ve Sayı Dizisi İleri testlerinde Klz+OKB grubunun performansının anlamlı olarak Klz-OKB grubundan daha iyi olduğu saptanmıştır. Bu testlerle beyin yapısal bütünlüğünü gösterdiği düşünülen FA değerleri arasındaki ilişki incelendiğinde ise Klz+OKB grubunda Sayı Dizisi-İleri testi sonuçları ile sağ singulum FA değerleri arasında anlamlı bir negatif ilişki saptanmıştır. Obsesif kompulsif belirtilerin eşlik ettiği grupta dikkat ile ilişkili performansın eşlik etmeyen gruptan daha iyi bulunmasının, OKB'de artmış dikkat eğilimi ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür.

Klz+OKB grubunda Sayı Dizisi-İleri testi sonuçları ile sağ singulum FA değerleri arasında anlamlı bir negatif ilişki saptanmıştır. Yani bu grupta Sayı Dizisi-İleri testi performansı arttıkça, sağ singulum FA değerleri düşmektedir. Bu bulgu FA yüksekliği veya düşüklüğünün olumlu veya olumsuz olarak yorumlanmasının doğru olmadığını göstermesi bakımından ilginçtir. FA bulgularını yorumlarken hastalığa neden olan süreçler, hastalık sürecinde eklenen uyumsal olan veya olmayan değişimler, birbiriyle bağlantılı çalışan farklı bölgelerin birbiriyle ilişkisi gibi birçok etkenin belirleyici olduğu dikkate alınmalıdır.

Bu çalışma klozapine bağılı obsesif kompulsif belirtileri gelişen grupta yapısal değişiklikleri saptamaya yönelik ilk DTG çalışması olması açısından önemlidir. Bu çalışmada elde edilen bilgilerin doğrulanabilmesi için daha fazla hasta sayısı ile yapılacak olan uzunlamasına çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Bu ve buna benzer çalışmaların klozapinin yan etkilerinin patofizyolojisinin daha iyi anlaşılmasına katkı sağlayacağı ve yeni tedavi stratejileri geliştirilerek hastaların tedavi uyumunu ve yaşam kalitesini artırma konusunda yardımcı olacağı umulmaktadır.



KAYNAKLAR

- Bottas A, Cooke RG, Richter MA (2005) Comorbidity and pathophysiology of obsessive-compulsive disorder in schizophrenia: is there evidence for a schizo-obsessive subtype of schizophrenia? *J Psychiatry Neurosci* 30(3):187-93.
- Nolfe G, Milano W, Zontini G ve ark. (2010) Obsessive-compulsive symptoms in schizophrenia: their relationship with clinical features and pharmacological treatment. *J Psychiatr Pract* 16(4):235-42.
- Fonseka TM, Richter MA, Müller DJ (2014) Second generation antipsychotic-induced obsessive-compulsive symptoms in schizophrenia: a review of the experimental literature. *Curr Psychiatry Rep* 16(11):510.
- Schirmbeck F, Zink M (2013) Comorbid obsessive-compulsive symptoms in schizophrenia: contributions of pharmacological and genetic factors. *Front Pharmacol* 9;4:99.
- Cavallaro R, Cavedini P, Mistretta P ve ark. (2003) Basal-corticofrontal circuits in schizophrenia and obsessive-compulsive disorder: a controlled, double dissociation study. *Biol Psychiatry* 15;54(4):437-43.
- Abbruzzese M, Bellodi L, Ferri S ve ark. (1995) Frontal lobe dysfunction in schizophrenia and obsessive-compulsive disorder: a neuropsychological study. *Brain Cogn* 27(2):202-12.
- Tibbo P, Warneke L (1999) Obsessive-compulsive disorder in schizophrenia: epidemiologic and biologic overlap. *J Psychiatry Neurosci* 24(1):15-24. Review.

Sterk B, Lankreijer K, Linszen DH ve ark. (2011) Obsessive-compulsive symptoms in first episode psychosis and in subjects at ultra high risk for developing psychosis; onset and relationship to psychotic symptoms. *Aust N Z J Psychiatry* 45(5):400-6.

Shioiri T, Shinada K, Kuwabara H ve ark. (2007) Early prodromal symptoms and diagnoses before first psychotic episode in 219 inpatients with schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci* 61(4):348-54.

Zink M, Knopf U, Kuwilsky A (2007) Management of clozapine-induced obsessive-compulsive symptoms in a man with schizophrenia. *Aust N Z J Psychiatry* 41(3):293-4.

Zink M, Englisch S, Knopf U ve ark. (2007) Augmentation of clozapine with valproic Acid for clozapine-induced obsessive-compulsive symptoms. *Pharmacopsychiatry* 40(5):202-3.

Englich S, Esslinger C, Inta D ve ark. (2009) Clozapine-induced obsessive-compulsive syndromes improve in combination with aripiprazole. *Clin Neuropharmacol* 32(4):227-9.

de Haan L, Linszen DH, Gorsira R (1999) Clozapine and obsessions in patients with recent-onset schizophrenia and other psychotic disorders. *J Clin Psychiatry* 60(6):364-5.

Lykouras L, Alevizos B, Michalopoulou P ve ark. (2003) Obsessive-compulsive symptoms induced by atypical antipsychotics. A review of the reported cases. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 27(3):333-46.

de Haan L, Oekeneva A, Van Amelsvoort T ve ark. (2004) Obsessive-compulsive disorder and treatment with clozapine in 200 patients with recent-onset schizophrenia or related disorders. *Eur Psychiatry* 19(8):524.

Meltzer HY, Li Z, Kaneda Y ve ark. (2003) Serotonin receptors: their key role in drugs to treat schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 27(7):1159-72.

Scheltema Beduin AA, Swets M, Machielsen M ve ark. (2012) Genetic Risk and Outcome of Psychosis Investigators. Obsessive-compulsive symptoms in patients with schizophrenia: a naturalistic cross-sectional study comparing treatment with clozapine, olanzapine, risperidone, and no antipsychotics in 543 patients. *J Clin Psychiatry* 73(11):1395-402.

Kang X, Simpson GM (2010) Clozapine: more side effects but still the best antipsychotic. *J Clin Psychiatry* 71(8):982-3.

Joober R, Boksa P (2010) Clozapine: a distinct, poorly understood and under-used molecule. *J Psychiatry Neurosci* 35(3):147-9.

Kane J, Honigfeld G, Singer J ve ark. (1988) Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic. A double-blind comparison with chlorpromazine. *Arch Gen Psychiatry* 45(9):789-96.

McEvoy JP, Lieberman JA, Stroup TS ve ark. (2006) CATIE Investigators. Effectiveness of clozapine versus olanzapine, quetiapine, and risperidone in patients with chronic schizophrenia who did not respond to prior atypical antipsychotic treatment. *Am J Psychiatry* 163(4):600-10.

Asenjo Lobos C, Komossa K, Rummel-Kluge C ve ark. (2010) Clozapine versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 10;(11):CD006633.

Tiihonen J, Lönqvist J, Wahlbeck K ve ark. (2009) 11-year follow-up of mortality in patients with schizophrenia: a population-based cohort study (FIN11 study). *Lancet* 22;374(9690):620-7.

Schirmbeck F, Mier D, Esslinger C ve ark. (2015) Increased orbitofrontal cortex activation associated with "pro-obsessive" antipsychotic treatment in patients with schizophrenia. *J Psychiatry Neurosci* 40(2):89-99.

Lui S, Zhou XJ, Sweeney JA ve ark. (2016) Psychoradiology: The Frontier of Neuroimaging in Psychiatry. *Radiology* 281(2):357-372.

Fusar-Poli P, Meyer-Lindenberg A (2016) Forty years of structural imaging in psychosis: promises and truth. *Acta Psychiatr Scand* 134(3):207-24.

van Erp TG, Hibar DP, Rasmussen JM ve ark. (2016) Subcortical brain volume abnormalities in 2028 individuals with schizophrenia and 2540 healthy controls via the ENIGMA consortium. *Mol Psychiatry* 21(4):585.

Haijma SV, Van Haren N, Cahn W ve ark. (2013) Brain volumes in schizophrenia: a meta-analysis in over 18 000 subjects. *Schizophr Bull* 39(5):1129-38.

Palaniyappan L, Marques TR, Taylor H ve ark (2013) Cortical folding defects as markers of poor treatment response in first-episode psychosis. *JAMA Psychiatry* 70(10):1031-40.

Ren W, Lui S, Deng W ve ark. (2013) Anatomical and functional brain abnormalities in drug-naïve first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry* 170(11):1308-16.

- Cui Y, Liu B, Song M ve ark. (2017) Auditory verbal hallucinations are related to cortical thinning in the left middle temporal gyrus of patients with schizophrenia. *Psychol Med* 19:1-8.
- Hoptman MJ, Antonius D, Mauro CJ ve ark (2014) Cortical thinning, functional connectivity, and mood-related impulsivity in schizophrenia: relationship to aggressive attitudes and behavior. *Am J Psychiatry* 171(9):939-48.
- Chung Y, Jacobson A, He G ve ark. (2015) Prodromal Symptom Severity Predicts Accelerated Gray Matter Reduction and Third Ventricle Expansion among Clinically High-Risk Youth Developing Psychotic Disorders. *Molecular Neuropsychiatry* 1(1), 13–22.
- Williamson P (2007) Are Anticorrelated Networks in the Brain Relevant to Schizophrenia? *Schizophr Bull* 33(4), 994–1003.
- Whitfield-Gabrieli S, Thermenos HW, Milanovic S ve ark. (2009) Hyperactivity and hyperconnectivity of the default network in schizophrenia and in first-degree relatives of persons with schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci USA* 27;106(4):1279-84.
- Jeong B, Kubicki M (2010) Reduced task-related suppression during semantic repetition priming in schizophrenia. *Psychiatry Res* 28;181(2):114-20.
- Whitfield-Gabrieli S, Ford JM (2012) Default mode network activity and connectivity in psychopathology. *Annu Rev Clin Psychol* 8:49-76.
- Dauvermann MR, Whalley HC, Romaniuk L ve ark. (2013) The application of nonlinear Dynamic Causal Modelling for fMRI in subjects at high genetic risk of schizophrenia. *Neuroimage* 73:16-29.

Wagner G, Koch K, Schachtzabel C ve ark. (2013) Structural basis of the fronto-thalamic dysconnectivity in schizophrenia: A combined DCM-VBM study. *Neuroimage Clin* 3;3:95-105.

Bernard JA, Orr JM, Mittal VA (2017) Cerebello-thalamo-cortical networks predict positive symptom progression in individuals at ultra-high risk for psychosis. *NeuroImage Clin* 14:622–628.

De Rossi P, Chiapponi C, Spalletta G (2015) Brain Functional Effects of Psychopharmacological Treatments in Schizophrenia: A Network-based Functional Perspective Beyond Neurotransmitter Systems. *Curr Neuropharmacol* 13(4):435-44.

Thompson JL, Urban N, Slifstein M ve ark. (2013) Striatal Dopamine Release in Schizophrenia Comorbid with Substance Dependence. *Mol Psychiatry* 18(8):909–915.

Nordström AL, Farde L, Wiesel FA ve ark (1993) Central D2-dopamine receptor occupancy in relation to antipsychotic drug effects: a double-blind PET study of schizophrenic patients. *Biol Psychiatry* 15;33(4):227-35.

Kapur S, Zipursky R, Jones C ve ark. (2000) Relationship between dopamine D(2) occupancy, clinical response, and side effects: a double-blind PET study of first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry* 157(4):514-20.

Fervaha G, Caravaggio F, Mamo DC ve ark (2016) Lack of association between dopaminergic antagonism and negative symptoms in schizophrenia: a positron emission tomography dopamine D2/3 receptor occupancy study. *Psychopharmacology (Berl)* 233(21-22):3803-3813.

- Brugger S, Davis JM, Leucht S ve ark. (2011) Proton magnetic resonance spectroscopy and illness stage in schizophrenia--a systematic review and meta analysis. *Biol Psychiatry* 1;69(5):495-503.
- Egerton A, Modinos G, Ferrera D ve ark. (2017) Neuroimaging studies of GABA in schizophrenia: a systematic review with meta-analysis. *Transl Psychiatry* 6;7(6):e1147.
- Poels EM, Kegeles LS, Kantrowitz JT ve ark. (2014) Glutamatergic abnormalities in schizophrenia: a review of proton MRS findings. *Schizophr Res* 152(2-3):325-32.
- Le Bihan D, Mangin JF, Poupon C ve ark. (2001) Diffusion tensor imaging: concepts and applications. *J Magn Reson Imaging* 13(4):534-46.
- Wheeler AL, Voineskos AN (2014) A review of structural neuroimaging in schizophrenia: from connectivity to connectomics. *Front Hum Neurosci* 25;8:653.
- Buchsbaum MS, Tang CY, Peled S ve ark. (1998) MRI white matter diffusion anisotropy and PET metabolic rate in schizophrenia. *Neuroreport* 16;9(3):425-30.
- Parnanzone S, Serrone D, Rossetti MC ve ark. (2017) Alterations of cerebral white matter structure in psychosis and their clinical correlations: a systematic review of Diffusion Tensor Imaging studies. *Riv Psichiatri* 52(2):49-66.
- Tamnes CK, Agartz I (2016) White Matter Microstructure in Early-Onset Schizophrenia: A Systematic Review of Diffusion Tensor Imaging Studies. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 55(4):269-79.
- Karlsgodt KH (2016) Diffusion Imaging of White Matter In Schizophrenia: Progress and Future Directions. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging* 1(3):209-217.

Kong X, Ouyang X, Tao H ve ark. (2011) Complementary diffusion tensor imaging study of the corpus callosum in patients with first-episode and chronic schizophrenia. *J Psychiatry Neurosci* 36(2):120-5.

Friedman JI, Tang C, Carpenter D ve ark. (2008) Diffusion tensor imaging findings in first-episode and chronic schizophrenia patients. *Am J Psychiatry* 165(8):1024-32.

Collinson SL, Gan SC, Woon PS ve ark. (2014) Corpus callosum morphology in first-episode and chronic schizophrenia: combined magnetic resonance and diffusion tensor imaging study of Chinese Singaporean patients. *Br J Psychiatry* 204(1):55-60.

Bora E, Harrison BJ, Fornito A ve ark (2011) White matter microstructure in patients with obsessive-compulsive disorder. *J Psychiatry Neurosci* 36(1):42-6.

Kanaan RA, Picchioni MM, McDonald C ve ark. (2017) White matter deficits in schizophrenia are global and don't progress with age. *Aust N Z J Psychiatry* 1:4867417700-729.

Sun H, Lui S, Yao L ve ark. (2015) Two Patterns of White Matter Abnormalities in Medication-Naive Patients With First-Episode Schizophrenia Revealed by Diffusion Tensor Imaging and Cluster Analysis. *JAMA Psychiatry* 72(7):678-86.

Yang X, Cao D, Liang X ve ark. (2017) Schizophrenia symptomatic associations with diffusion tensor imaging measured fractional anisotropy of brain: a meta-analysis. *Neuroradiology* 59(7):699-708.

Roalf DR, Gur RE, Verma R ve ark. (2015) White matter microstructure in schizophrenia: associations to neurocognition and clinical symptomatology. *Schizophr Res* 161(1):42-9.

Crossley NA, Marques TR, Taylor H ve ark. (2017) Connectomic correlates of response to treatment in first-episode psychosis. *Brain* 140(Pt 2):487-496.

Sivagnanasundaram S, Crossett B, Dedova I ve ark. (2007) Abnormal pathways in the genu of the corpus callosum in schizophrenia pathogenesis: a proteome study. *Proteomics Clin Appl* 1(10):1291-305.

Zhuo C, Liu M, Wang L ve ark. (2016) Diffusion Tensor MR Imaging Evaluation of Callosal Abnormalities in Schizophrenia: A Meta-Analysis. *PLoS One* 11(8):e0161406.

Whitford TJ, Kubicki M, Schneiderman JS ve ark. (2010) Corpus callosum abnormalities and their association with psychotic symptoms in patients with schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1;68(1):70-7.

Mitelman SA, Brickman AM, Shihabuddin L ve ark. (2007) A comprehensive assessment of gray and white matter volumes and their relationship to outcome and severity in schizophrenia. *Neuroimage* 15;37(2):449-62.

Molina V, Lubeiro A, Soto O ve ark. (2017) Alterations in prefrontal connectivity in schizophrenia assessed using diffusion magnetic resonance imaging. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2;76:107-115.

Joo SW, Chon MW, Rathi Y ve ark. (2017) Abnormal asymmetry of white matter tracts between ventral posterior cingulate cortex and middle temporal gyrus in recent-onset schizophrenia. *Schizophr Res pii: S0920-9964(17)30267-0*.

Cui L, Chen Z, Deng W ve ark. (2011) Assessment of white matter abnormalities in paranoid schizophrenia and bipolar mania patients. *Psychiatry Res* 30;194(3):347-53.

Singh S, Singh K, Trivedi R ve ark. (2016) Microstructural abnormalities of uncinate fasciculus as a function of impaired cognition in schizophrenia: A DTI study. *J Biosci* 41(3):419-26.

Hatton SN, Lagopoulos J, Hermens DF ve ark. (2014) White matter tractography in early psychosis: clinical and neurocognitive associations. *J Psychiatry Neurosci* 39(6):417–427.

Seitz J, Zuo JX, Lyall AE ve ark. (2016) Tractography Analysis of 5 White Matter Bundles and Their Clinical and Cognitive Correlates in Early-Course Schizophrenia. *Schizophr Bull* 2016 42(3):762-71.

Bopp MHA, Zöllner R, Jansen A ve ark. (2017) White matter integrity and symptom dimensions of schizophrenia: A diffusion tensor imaging study. *Schizophr Res* 184:59-68.

Wagner G, De la Cruz F, Schachtzabel C ve ark. (2015) Structural and functional dysconnectivity of the fronto-thalamic system in schizophrenia: a DCM-DTI study. *Cortex* 66:35-45.

Levitt JJ, Kubicki M, Nestor PG ve ark. (2010) A diffusion tensor imaging study of the anterior limb of the internal capsule in schizophrenia. *Psychiatry Research* 184(3), 143–150.

Geoffroy PA, Houenou J, Duhamel A ve ark. (2014) The Arcuate Fasciculus in auditory-verbal hallucinations: a meta-analysis of diffusion-tensor-imaging studies. *Schizophr Res* 159(1):234-7.

Psomiades M, Fonteneau C, Mondino M ve ark. (2016) Integrity of the arcuate fasciculus in patients with schizophrenia with auditory verbal hallucinations: A DTI-tractography study. *Neuroimage Clin* 3;12:970-975.

Kunimatsu N, Aoki S, Kunimatsu A ve ark. (2008) Tract-specific analysis of the superior occipitofrontal fasciculus in schizophrenia. *Psychiatry Res* 30;164(3):198-205.

Seal ML, Yücel M, Fornito A ve ark. (2008) Abnormal white matter microstructure in schizophrenia: a voxelwise analysis of axial and radial diffusivity. *Schizophr Res* 101(1-3):106-10.

de Wit SJ, Alonso P, Schweren L ve ark. (2014) Multicenter voxel-based morphometry mega-analysis of structural brain scans in obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 171(3):340-9.

Piras F, Piras F, Chiapponi C ve ark. (2015) Widespread structural brain changes in OCD: a systematic review of voxel-based morphometry studies. *Cortex* 62:89-108.

Menzies L, Williams GB, Chamberlain SR (2008) White matter abnormalities in patients with obsessive-compulsive disorder and their first-degree relatives. *Am J Psychiatry* 165(10):1308-15.

Fitzgerald KD, Welsh RC, Stern ER ve ark. (2011) Developmental alterations of frontal-striatal-thalamic connectivity in obsessive-compulsive disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 50(9):938-948.e3.

Baxter LR Jr, Schwartz JM, Mazziotta JC ve ark. (1988) Cerebral glucose metabolic rates in nondepressed patients with obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 145(12):1560-3.

Whiteside SP, Port JD, Abramowitz JS (2004) A meta-analysis of functional neuroimaging in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res* 15;132(1):69-79.

Abramovitch A, Mittelman A, Henin A ve ark. (2012) Neuroimaging and neuropsychological findings in pediatric obsessive-compulsive disorder: a review and developmental considerations. *Neuropsychiatry* 2(4):313–329.

Breiter HC, Rauch SL, Kwong KK ve ark. (1996) Functional magnetic resonance imaging of symptom provocation in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 53(7):595-606.

Koch K, Wagner G, Schachtzabel C ve ark. (2012) Aberrant anterior cingulate activation in obsessive-compulsive disorder is related to task complexity. *Neuropsychologia* 50(5):958-64.

Perani D, Colombo C, Bressi S ve ark. (1995) [18F]FDG PET study in obsessive-compulsive disorder. A clinical/metabolic correlation study after treatment. *Br J Psychiatry* 166(2):244-50.

Pauls DL, Abramovitch A, Rauch SL ve ark. (2014) Obsessive-compulsive disorder: an integrative genetic and neurobiological perspective. *Nat Rev Neurosci* 15(6):410-24.

Swedo SE, Schapiro MB, Grady CL ve ark. (1989) Cerebral glucose metabolism in childhood-onset obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 46(6):518-23.

Dougherty DD, Baer L, Cosgrove GR ve ark. (2002) Prospective long-term follow-up of 44 patients who received cingulotomy for treatment-refractory obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 159(2):269-75.

Nakao T, Nakagawa A, Nakatani E ve ark. (2009) Working memory dysfunction in obsessive-compulsive disorder: a neuropsychological and functional MRI study. *J Psychiatr Res* 43(8):784-91.

Brennan BP, Rauch SL, Jensen JE ve ark. (2013) A critical review of magnetic resonance spectroscopy studies of obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry* 1;73(1):24-31.

Koch K, Reess TJ, Rus OG ve ark. (2014) Diffusion tensor imaging (DTI) studies in patients with obsessive-compulsive disorder (OCD): a review. *J Psychiatr Res* 54:26-35.

Szeszko PR, Ardekani BA, Ashtari M ve ark. (2005) White matter abnormalities in obsessive-compulsive disorder: a diffusion tensor imaging study. *Arch Gen Psychiatry* 62(7):782-90.

Admon R, Bleich-Cohen M, Weizmant R ve ark. (2012) Functional and structural neural indices of risk aversion in obsessive-compulsive disorder (OCD). *Psychiatry Res* 203(2-3):207-13.

Benedetti F, Giacosa C, Radaelli D ve ark. (2013) Widespread changes of white matter microstructure in obsessive-compulsive disorder: effect of drug status. *Eur Neuropsychopharmacol* 23(7):581-93.

Fontenelle LF, Bramati IE, Moll J ve ark. (2011) White Matter Changes in OCD Revealed by Diffusion Tensor Imaging. *CNS Spectr* 16(5):101-9.

Nakamae T, Narumoto J, Sakai Y ve ark. (2011) Diffusion tensor imaging and tract-based spatial statistics in obsessive-compulsive disorder. *J Psychiatr Res* 45(5):687-90.

- Garibotto V, Scifo P, Gorini A ve ark. (2010) Disorganization of anatomical connectivity in obsessive compulsive disorder: a multi-parameter diffusion tensor imaging study in a subpopulation of patients. *Neurobiol Dis* 37(2):468-76.
- Li F, Huang X, Yang Y ve ark. (2011) Microstructural brain abnormalities in patients with obsessive-compulsive disorder: diffusion-tensor MR imaging study at 3.0 T. *Radiology* 260(1):216-23.
- Yoo SY, Jang JH, Shin YW ve ark. (2007) White matter abnormalities in drug-naïve patients with obsessive-compulsive disorder: a diffusion tensor study before and after citalopram treatment. *Acta Psychiatr Scand* 116(3):211-9.
- Nakamae T, Narumoto J, Shibata K ve ark. (2008) Alteration of fractional anisotropy and apparent diffusion coefficient in obsessive-compulsive disorder: a diffusion tensor imaging study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1;32(5):1221-6.
- Ha TH, Kang DH, Park JS ve ark. (2009) White matter alterations in male patients with obsessive-compulsive disorder. *Neuroreport* 6;20(7):735-9.
- Fan Q, Yan X, Wang J ve ark. (2012) Abnormalities of white matter microstructure in unmedicated obsessive-compulsive disorder and changes after medication. *PLoS One* 7(4):e35889.
- Heinrichs RW, Zakzanis KK (1998) Neurocognitive deficit in schizophrenia: a quantitative review of the evidence. *Neuropsychology* 12(3):426-45.
- Lepage M, Bodnar M, Bowie CR (2014) Neurocognition: clinical and functional outcomes in schizophrenia. *Can J Psychiatry* 59(1):5-12.

Woodward ND (2016) The course of neuropsychological impairment and brain structure abnormalities in psychotic disorders. *Neurosci Res* 102:39-46.

Morales-Muñoz I, Jurado-Barba R, Fernández-Guinea S ve ark. (2017) Cognitive impairments in patients with first episode psychosis: The relationship between neurophysiological and neuropsychological assessments. *J Clin Neurosci* 36:80-87.

Schaefer J, Giangrande E, Weinberger DR ve ark. (2013) The global cognitive impairment in schizophrenia: consistent over decades and around the world. *Schizophr Res* 150(1):42-50.

Reichenberg A, Harvey PD (2007) Neuropsychological impairments in schizophrenia: Integration of performance-based and brain imaging findings. *Psychol Bull* 133(5):833-58.

Green MF, Harvey PD (2014) Cognition in schizophrenia: Past, present, and future. *Schizophr Res Cogn* 1(1):e1-e9.

Kahn RS, Keefe RS (2013) Schizophrenia is a cognitive illness: time for a change in focus. *JAMA Psychiatry* 70(10):1107-12.

Bora E, Harrison BJ, Fornito A ve ark. (2011) White matter microstructure in patients with obsessive-compulsive disorder. *J Psychiatry Neurosci* 36(1):42-6.

Bora E (2015) Neurodevelopmental origin of cognitive impairment in schizophrenia. *Psychol Med* 45(1):1-9.

Fu S, Czajkowski N, Rund BR ve ark. (2017) The relationship between level of cognitive impairments and functional outcome trajectories in first-episode schizophrenia. *Schizophr Res* Mar 14.

Bora E, Yalincetin B, Akdede BB ve ark. (2017) Duration of untreated psychosis and neurocognition in first-episode psychosis: A meta-analysis. *Schizophr Res* Jun 17.

Nuechterlein KH, Barch DM, Gold JM ve ark. (2004) Identification of separable cognitive factors in schizophrenia. *Schizophr Res* 15;72(1):29-39.

Barch DM, Smith E (2008) The cognitive neuroscience of working memory: relevance to CNTRICS and schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1;64(1):11-7.

Aleman A, Hijman R, de Haan EH ve ark. (1999) Memory impairment in schizophrenia: a meta-analysis. *Am J Psychiatry* 156(9):1358-66.

Dickinson D, Ramsey ME, Gold JM (2007) Overlooking the obvious: a meta-analytic comparison of digit symbol coding tasks and other cognitive measures in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 64(5):532-42.

Lee J, Park S (2005) Working memory impairments in schizophrenia: a meta-analysis. *J Abnorm Psychol* 114(4):599-611.

Otto T, Eichenbaum H (1992) Neuronal activity in the hippocampus during delayed non-match to sample performance in rats: evidence for hippocampal processing in recognition memory. *Hippocampus* 2(3):323-34.

McKenna PJ, Tamlyn D, Lund CE ve ark. (1990) Amnesic syndrome in schizophrenia. *Psychological Medicine* 20:967–972.

Fioravanti M, Carlone O, Vitale B ve ark. (2005) A meta-analysis of cognitive deficits in adults with a diagnosis of schizophrenia. *Neuropsychol Rev* 15(2):73-95.

Gold JM, Harvey PD (1993) Cognitive deficits in schizophrenia. *Psychiatr Clin North Am* 16(2):295-312.

Posner MI, Petersen SE (1990) The attention system of the human brain. *Annu Rev Neurosci* 13:25-42.

Lezak MD, Howieson DB, Loring DW ve ark. (2004) Neuropsychological assessment. 4th ed. Oxford University Press; New York, NY, US.

Adolphs R (2009) The social brain: neural basis of social knowledge. *Annu Rev Psychol* 60:693-716.

Pinkham AE, Penn DL, Green MF ve ark. (2014) The social cognition psychometric evaluation study: results of the expert survey and RAND panel. *Schizophr Bull* 40(4):813-23.

Addington J, Penn D, Woods SW ve ark. (2008) Facial affect recognition in individuals at clinical high risk for psychosis. *Br J Psychiatry* 192(1):67-8.

Healey KM, Bartholomeusz CF, Penn DL (2016) Deficits in social cognition in first episode psychosis: A review of the literature. *Clin Psychol Rev* 50:108-137.

Palmer BW, Heaton RK (2000) Executive dysfunction in schizophrenia. In: Sharma T, Harvey P, editors. *Cognition in schizophrenia: Impairments, importance and treatment strategies*. New York: Oxford University Press; pp. 52–72.

Johnson-Selfridge M, Zalewski C (2001) Moderator variables of executive functioning in schizophrenia: meta-analytic findings. *Schizophr Bull* 27(2):305-16.

Zakzanis KK, Heinrichs RW (1999) Schizophrenia and the frontal brain: a quantitative review. *J Int Neuropsychol Soc* 5(6):556-66.

Laws KR (1999) A meta-analytic review of Wisconsin Card Sort studies in schizophrenia: general intellectual deficit in disguise? *Cogn Neuropsychiatry* 4(1):1-30; discussion 31-5.

Bokat CE, Goldberg TE (2003) Letter and category fluency in schizophrenic patients: a meta-analysis. *Schizophr Res* 1;64(1):73-8.

Henry JD, Crawford JR (2005) A meta-analytic review of verbal fluency deficits in schizophrenia relative to other neurocognitive deficits. *Cogn Neuropsychiatry* 10(1):1-33.

Abramovitch A, Abramowitz JS, Mittelman A (2013) The neuropsychology of adult obsessive-compulsive disorder: a meta-analysis. *Clin Psychol Rev* 33(8):1163-71.

Kuelz AK, Hohagen F, Voderholzer U (2004) Neuropsychological performance in obsessive-compulsive disorder: a critical review. *Biol Psychol* 65(3):185-236.

Chamberlain SR, Blackwell AD, Fineberg NA ve ark. (2005) The neuropsychology of obsessive compulsive disorder: the importance of failures in cognitive and behavioural inhibition as candidate endophenotypic markers. *Neurosci Biobehav Rev* 29(3):399-419.

Abramovitch A, Dar R, Schweiger A ve ark. (2011) Neuropsychological impairments and their association with obsessive-compulsive symptom severity in obsessive-compulsive disorder. *Arch Clin Neuropsychol* 26(4):364-76.

Penadés R, Catalán R, Rubia K ve ark. (2007) Impaired response inhibition in obsessive compulsive disorder. *Eur Psychiatry* 22(6):404-10.

Boone KB, Ananth J, Philpott ve ark. (1991) Neuropsychological characteristics of nondepressed adults with obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychiatry, Neuropsychology, and Behavioral Neurology* 4(2), 96-109.

Rao NP, Reddy YC, Kumar KJ ve ark. (2008) Are neuropsychological deficits trait markers in OCD? *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1;32(6):1574-9.

Savage CR, Baer L, Keuthen NJ ve ark (1999) Organizational strategies mediate nonverbal memory impairment in obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry* 1;45(7):905-16.

Buhlmann U, Deckersbach T, Engelhard I ve ark. (2006) Cognitive retraining for organizational impairment in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res* 15;144(2-3):109-16.

Cavedini P, Zorzi C, Piccinni M ve ark. (2010) Executive dysfunctions in obsessive-compulsive patients and unaffected relatives: searching for a new intermediate phenotype. *Biol Psychiatry* 15;67(12):1178-84.

Okasha A, Rafaat M, Mahallawy N ve ark (2000) Cognitive dysfunction in obsessive-compulsive disorder. *Acta Psychiatr Scand* 101(4):281-5.

Lucey JV, Costa DC, Busatto G ve ark. (1997) Caudate regional cerebral blood flow in obsessive-compulsive disorder, panic disorder and healthy controls on single photon emission computerised tomography. *Psychiatry Res* 14;74(1):25-33.

Tibbo P, Kroetsch M, Chue P ve ark. (2000) Obsessive-compulsive disorder in schizophrenia. *J Psychiatr Res* 34(2):139-46.

Guillem F, Satterthwaite J, Pampoulova T ve ark. (2009) Relationship between psychotic and obsessive compulsive symptoms in schizophrenia. *Schizophr Res* 115(2-3):358-62.

Poyurovsky M, Fuchs C, Weizman A (1999) Obsessive-compulsive disorder in patients with first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry* 156(12):1998-2000.

Kayahan B, Ozturk O, Veznedaroglu B ve ark. (2005) Obsessive-compulsive symptoms in schizophrenia: prevalance and clinical correlates. *Psychiatry Clin Neurosci* 59(3):291-5.

Sa AR, Hounie AG, Sampaio AS ve ark. (2009) Obsessive-compulsive symptoms and disorder in patients with schizophrenia treated with clozapine or haloperidol. *Compr Psychiatry* 50(5):437-42.

Tiryaki A, Ozkorumak E (2010) Do the obsessive-compulsive symptoms have an effect in schizophrenia? *Compr Psychiatry* 51(4):357-62.

Ongür D, Goff DC (2005) Obsessive-compulsive symptoms in schizophrenia: associated clinical features, cognitive function and medication status. *Schizophr Res* 15;75(2-3):349-62.

- Hwang MY, Morgan JE, Losconzcy MF (2000) Clinical and neuropsychological profiles of obsessive-compulsive schizophrenia: a pilot study. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 12(1):91-4.
- Berman I, Kalinowski A, Berman SM ve ark. (1995) Obsessive and compulsive symptoms in chronic schizophrenia. *Compr Psychiatry* 36(1):6-10.
- Krüger S, Bräunig P, Höffler J ve ark. (2000) Prevalence of obsessive-compulsive disorder in schizophrenia and significance of motor symptoms. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 12(1):16-24.
- Mukhopadhyaya K, Krishnaiah R, Taye T ve ark. (2009) Obsessive-compulsive disorder in UK clozapine-treated schizophrenia and schizoaffective disorder: a cause for clinical concern. *J Psychopharmacol* 23(1):6-13.
- Lysaker PH, Bryson GJ, Marks KA ve ark. (2002) Association of obsessions and compulsions in schizophrenia with neurocognition and negative symptoms. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 14(4):449-53.
- Berman I, Merson A, Viegner B ve ark. (1998) Obsessions and compulsions as a distinct cluster of symptoms in schizophrenia: a neuropsychological study. *J Nerv Ment Dis* 186(3):150-6.
- Schirmbeck F, Esslinger C, Rausch F ve ark. (2011) Antiserotonergic antipsychotics are associated with obsessive-compulsive symptoms in schizophrenia. *Psychol Med* 41(11):2361-73.
- Poyurovsky M, Weizman A, Weizman R (2004) Obsessive-compulsive disorder in schizophrenia: clinical characteristics and treatment. *CNS Drugs* 18(14):989-1010.

Grillault Laroche D, Gaillard A (2016) Induced Obsessive Compulsive Symptoms (OCS) in schizophrenia patients under Atypical 2 Antipsychotics (AAPs): review and hypotheses. *Psychiatry Res* 30;246:119-128.

Kwon JS, Joo YH, Nam HJ ve ark. (2009) Association of the glutamate transporter gene SLC1A1 with atypical antipsychotics-induced obsessive-compulsive symptoms. *Arch Gen Psychiatry* 66(11):1233-41.

Schirmbeck F, Nieratschker V, Frank J ve ark. (2012) Polymorphisms in the glutamate transporter gene SLC1A1 and obsessive-compulsive symptoms induced by second-generation antipsychotic agents. *Psychiatr Genet* 22(5):245-52.

De Haan L, Schirmbeck F, Zink M (2015) Obsessive-Compulsive Symptoms in Schizophrenia. Springer International Publishing, Cham.

Ryu S, Oh S, Cho EY ve ark. (2011) Interaction between genetic variants of DLGAP3 and SLC1A1 affecting the risk of atypical antipsychotics-induced obsessive-compulsive symptoms. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 156B(8):949-59.

Schirmbeck F, Zink M (2012) Clozapine-induced obsessive-compulsive symptoms in schizophrenia: a critical review. *Curr Neuropharmacol* 10(1):88-95.

McEvoy JP, Lieberman JA, Stroup TS ve ark. (2006) Effectiveness of clozapine versus olanzapine, quetiapine, and risperidone in patients with chronic schizophrenia who did not respond to prior atypical antipsychotic treatment. *Am J Psychiatry* 163(4):600-10.

Lewis SW, Barnes TR, Davies L ve ark. (2006) Randomized controlled trial of effect of prescription of clozapine versus other second-generation antipsychotic drugs in resistant schizophrenia. *Schizophr Bull* 32(4):715-23.

Leucht S, Corves C, Arbter D ve ark. (2009) Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. *Lancet* 3;373(9657):31-41.

Moore TA, Buchanan RW, Buckley PF ve ark. (2007) The Texas Medication Algorithm Project antipsychotic algorithm for schizophrenia: 2006 update. *J Clin Psychiatry* 68(11):1751-62.

Lehman AF, Lieberman JA, Dixon LB ve ark. (2004) Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia, second edition. *Am J Psychiatry* 161(Suppl 2):1-56.

National Institute for Clinical Excellence: Schizophrenia. Core Interventions in the Treatment and Management of Schizophrenia in Primary and Secondary Care (Update). National Clinical Practice Guidelines Number 82. London: NICE; 2009:210.

Grover S, Hazari N, Chakrabarti S ve ark. (2015) Relationship of obsessive compulsive symptoms/disorder with clozapine: A retrospective study from a multispeciality tertiary care centre. *Asian J Psychiatr* 15:56-61.

Lin SK, Su SF, Pan CH (2006) Higher plasma drug concentration in clozapine-treated schizophrenic patients with side effects of obsessive/compulsive symptoms. *Ther Drug Monit* 28(3):303-7.

Reznik I, Yavin I, Stryker R ve ark. (2004) Clozapine in the treatment of obsessive-compulsive symptoms in schizophrenia patients: a case series study. *Pharmacopsychiatry* 37(2):52-6.

Ertugrul A, Anil Yagcioglu AE, Eni N ve ark. (2005) Obsessive-compulsive symptoms in clozapine-treated schizophrenic patients. *Psychiatry Clin Neurosci* 59(2):219-22.

Doyle M, Chorcorain AN, Griffith E ve ark. (2014) Obsessive compulsive symptoms in patients with Schizophrenia on Clozapine and with Obsessive Compulsive disorder: a comparison study. *Compr Psychiatry* 55(1):130-6.

Gahr M, Rehbaum K, Connemann BJ (2014) Clozapine-associated development of second-onset obsessive compulsive symptoms in schizophrenia: impact of clozapine serum levels and fluvoxamine add-on. *Pharmacopsychiatry* 47(3):118-20.

Bleakley S, Brown D, Taylor D (2011) Does clozapine cause or worsen obsessive compulsive symptoms? An analysis and literature review. *Ther Adv Psychopharmacol* 1(6):181-8.

Meltzer HY, Huang M (2008) In vivo actions of atypical antipsychotic drug on serotonergic and dopaminergic systems. *Prog Brain Res* 172:177-97.

Coward DM (1992) General pharmacology of clozapine. *Br J Psychiatry Suppl* (17):5-11.

Linden DE (2006) How psychotherapy changes the brain--the contribution of functional neuroimaging. *Mol Psychiatry* 11(6):528-38.

Saxena S, Gorbis E, O'Neill J ve ark. (2009) Rapid effects of brief intensive cognitive-behavioral therapy on brain glucose metabolism in obsessive-compulsive disorder. *Mol Psychiatry* 14(2):197-205.

López-Gil X, Artigas F, Adell A (2010) Unraveling monoamine receptors involved in the action of typical and atypical antipsychotics on glutamatergic and serotonergic transmission in prefrontal cortex. *Curr Pharm Des* 16(5):502-15.

Snitz BE, MacDonald A, Cohen JD ve ark. (2005) Lateral and medial hypofrontality in first-episode schizophrenia: functional activity in a medication-naïve state and effects of short-term atypical antipsychotic treatment. *Am J Psychiatry* 162(12):2322-9.

Bodnar M, Malla AK, Joober R ve ark. (2012) Neural markers of early remission in first-episode schizophrenia: a volumetric neuroimaging study of the parahippocampus. *Psychiatry Res* 201(1):40–47.

Reske M, Kellermann T, Habel U ve ark. (2007) Stability of emotional dysfunctions? A long-term fMRI study in first-episode schizophrenia. *J Psychiatr Res* 41(11):918-27.

Navari S, Dazzan P (2009) Do antipsychotic drugs affect brain structure? A systematic and critical review of MRI findings. *Psychol Med* 39(11):1763-77.

Lieberman JA, Tollefson GD, Charles C ve ark. (2005) Antipsychotic drug effects on brain morphology in first-episode psychosis. *Arch Gen Psychiatry* 62(4):361-70.

Garcia GJ, Chagas MH, Silva CH ve ark. (2015) Structural and functional neuroimaging findings associated with the use of clozapine in schizophrenia: a systematic review. *Rev Bras Psiquiatr* 37(1):71-9.

Molina V, Reig S, Sanz J ve ark. (2005) Increase in gray matter and decrease in white matter volumes in the cortex during treatment with atypical neuroleptics in schizophrenia. *Schizophr Res* 1;80(1):61-71.

van Haren NE, Hulshoff Pol HE, Schnack HG ve ark. (2007) Focal gray matter changes in schizophrenia across the course of the illness: a 5-year follow-up study. *Neuropsychopharmacology* 32(10):2057-66.

Mattai A, Chavez A, Greenstein D ve ark. (2010) Effects of clozapine and olanzapine on cortical thickness in childhood-onset schizophrenia. *Schizophr Res* 116:44-8.

Chakos MH, Lieberman JA, Alvir J ve ark. (1995) Caudate nuclei volumes in schizophrenic patients treated with typical antipsychotics or clozapine. *Lancet* 18;345(8947):456-7.

Scheepers FE, Gispen de Wied CC, Hulshoff Pol HE ve ark. (2001) Effect of clozapine on caudate nucleus volume in relation to symptoms of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 158(4):644-6.

Arango C, Breier A, McMahon R ve ark. (2003) The relationship of clozapine and haloperidol treatment response to prefrontal, hippocampal, and caudate brain volumes. *Am J Psychiatry* 160(8):1421-7.

Molina V, Reig S, Sarramea F ve ark. (2003) Anatomical and functional brain variables associated with clozapine response in treatment-resistant schizophrenia. *Psychiatry Res* 30;124(3):153-61.

Nakajima S, Takeuchi H, Plitman E ve ark. (2015) Neuroimaging findings in treatment-resistant schizophrenia: A systematic review: Lack of neuroimaging correlates of treatment-resistant schizophrenia. *Schizophr Res* 164(1-3):164-75.

Wenz F, Schad LR, Knopp MV ve ark. (1994) Functional magnetic resonance imaging at 1.5 T: activation pattern in schizophrenic patients receiving neuroleptic medication. *Magn Reson Imaging* 12(7):975-82.

Schmitt A, Otto S, Jatzko A ve ark. (2009) Parieto-prefrontal dysfunction during visuo-auditory information processing in elderly, chronic schizophrenic patients and medication effects. *Rev Psiquiatr Clin* 36:89-96.

Bustillo JR, Lauriello J, Rowland LM ve ark. (2001) Effects of chronic haloperidol and clozapine treatments on frontal and caudate neurochemistry in schizophrenia. *Psychiatry Res* 1;107(3):135-49.

Szulc A, Galińska B, Tarasów E ve ark. (2007) N-acetylaspartate (NAA) levels in selected areas of the brain in patients with chronic schizophrenia treated with typical and atypical neuroleptics: a proton magnetic resonance spectroscopy (1H MRS) study. *Med Sci Monit* 13 Suppl 1:17-22.

Ertugrul A, Volkan-Salanci B, Basar K ve ark. (2009) The effect of clozapine on regional cerebral blood flow and brain metabolite ratios in schizophrenia: relationship with treatment response. *Psychiatry Res* 30;174(2):121-9.

Rodríguez VM, Andrée RM, Castejón MJ ve ark. (1997) Fronto-striato-thalamic perfusion and clozapine response in treatment-refractory schizophrenic patients. A 99mTc-HMPAO study. *Psychiatry Res* 28;76(1):51-61.

Molina V, Sanz J, Sarramea F ve ark. (2007) Marked hypofrontality in clozapine-responsive patients. *Pharmacopsychiatry* 40(4):157-62.

Molina V, Tamayo P, Montes C ve ark. (2008) Clozapine may partially compensate for task-related brain perfusion abnormalities in risperidone-resistant schizophrenia patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 15;32(4):948-54.

Cohen RM, Nordahl TE, Semple WE ve ark. (1999) The brain metabolic patterns of clozapine- and fluphenazine-treated female patients with schizophrenia: evidence of a sex effect. *Neuropsychopharmacology* 21:632-40.

Lahti AC, Holcomb HH, Weiler MA ve ark. (2003) Functional effects of antipsychotic drugs: comparing clozapine with haloperidol. *Biol Psychiatry* 53:601-8.

Cohen RM, Nordahl TE, Semple WE ve ark. (1997) The brain metabolic patterns of clozapine- and fluphenazine-treated patients with schizophrenia during a continuous performance task. *Arch Gen Psychiatry* 54:481-6.

Ozcelik-Eroglu E, Ertugrul A, Oguz KK ve ark. (2014) Effect of clozapine on white matter integrity in patients with schizophrenia: a diffusion tensor imaging study. *Psychiatry Res* 30;223(3):226-35.

Levine JB, Gruber SA, Baird AA ve ark. (1998) Obsessive-compulsive disorder among schizophrenic patients: an exploratory study using functional magnetic resonance imaging data. *Compr Psychiatry* 39(5):308-11.

Aoyama F, Iida J, Inoue M ve ark. (2000) Brain imaging in childhood- and adolescence-onset schizophrenia associated with obsessive-compulsive symptoms. *Acta Psychiatr Scand* 102(1):32-7.

Bleich-Cohen M, Hendler T, Weizman R ve ark. (2014) Working memory dysfunction in schizophrenia patients with obsessive-compulsive symptoms: an fMRI study. *Eur Psychiatry* 29(3):160-6.

First MB (1997) User's guide for the Structured clinical interview for DSM-IV axis I disorders SCID-I: clinician version.

Çorapçioğlu A, Aydemir Ö, Yıldız M ve ark. (1999) DSM-IV Eksen 1 bozuklukları için yapılandırılmış klinik görüşme (SCID), Klinik versiyon. Ankara: Hekimler Yayın Birliği.

Kostakoğlu E, Batur S, Tiryaki A ve ark. (1999) Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeğinin (PANSS) Türkçe uyarlamasının geçerlilik güvenirliği. *Türk Psikoloji Dergisi* 14(44):23-32.

Guy W (1976) ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology. Rockville, MD: US Department of Health and Human Services Publication (ADM) p:218–222.

Tek C, Uluğ B, Rezaki BG ve ark. (1995) Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale and US National Institute of Mental Health Global Obsessive Compulsive Scale in Turkish: reliability and validity. *Acta Psychiatr Scand* 91(6):410-3.

Rey A (1958) L'examen clinique en psychologie. Paris: Presses Universitaire de France.

Lezak MD (1995) Neuropsychological assessment. 3. baskı, Oxford University Press, New York.

Açıkgöz D (1995) Bellek ve dikkat fonksiyonlarını ölçen nöropsikolojik testlerin faktör yapısının görgül ve istatistiksel yollardan değerlendirilmesi. Ankara.

Wechsler D (1987) The Wechsler Memory Scale—revised. The Psychological Corporation, Harcourt Brace Jovanovich-Inc.

Karakaş S, Kafadar Eski R (1996) Wechsler bellek ölçeği geliştirilmiş formunun test-tekrar test güvenirliği. Türk Psikoloji Dergisi 11:46–52.

Erden Aki O , Alkan B , Demirsoz T ve ark. (2013) Adaptation of phonemic and semantic verbal fluency tests for Turkish language. Poster sunumu. World Psychiatric Association International Congress, Vienna, Austria.

Spree O, Strauss EA (1998) Compendium of neuropsychological tests: administration, norms, and commentary. New York, University Press.

Cangöz B, Karakoç E, Selekler K (2009) Trail Making Test: Normative data for Turkish Elderly by Age, Sex and Education. J Neurol Sci 283:73-8.

Bezdjian S, Baker LA, Lozano DI ve ark. (2009) Assessing inattention and impulsivity in children during the Go/NoGo task. Br J Dev Psychol 27:365–383.

Barkley RA (1991) The ecological validity of laboratory and analogue assessments of ADHD symptoms. Journal of Abnormal Child Psychology 19:149–178.

Halperin JM, Wolf LE, Greenblatt ER ve ark. (1991) Subtype analysis of commission errors on the continuous performance test in children. Developmental Neuropsychology 7:207–217.

Gürçan G (2016) Klorzapin Tedavisi Alan Şizofreni Hastalarında Ek Tanılar ve Yan Etkilerin Sosyodemografik ve Klinik Değişkenlerle İlişkisi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Ankara.

Cunill R, Castells X, Simeon D (2009) Relationships between obsessive-compulsive symptomatology and severity of psychosis in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 70(1):70-82.

Beaulieu C (2002) The basis of anisotropic water diffusion in the nervous system - a technical review. *NMR Biomed* 15(7-8):435-55.

Rosas HD, Tuch DS, Hevelone ND ve ark. (2006) Diffusion tensor imaging in presymptomatic and early Huntington's disease: Selective white matter pathology and its relationship to clinical measures. *Mov Disord* 21(9):1317-25.

Armstrong T, Olatunji BO (2012) Eye tracking of attention in the affective disorders: a meta-analytic review and synthesis. *Clin Psychol Rev* 32(8):704-23.

Georgiou GA, Bleakley C, Hayward J ve ark. (2005) Focusing on fear: Attentional disengagement from emotional faces. *Vis cogn* 12(1):145-158.

EKLER

EK 1: ARAŞTIRMA AMAÇLI ÇALIŞMA İÇİN AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU

(Hasta Grubu İçin)

(Hekimin Açıklaması)

Şizofreni ve Obsesif Kompulsif Bozukluk (OKB) (Obsesif Kompulsif Bozukluk takıntılarıyla ortaya çıkan bir rahatsızlıktır) hastalığıyla ilgili yeni bir araştırma yapmaktayız. Araştırmanın ismi: *“Klozapine bağlı obsesif kompulsif belirtileri olan hastalarda görüntüleme bulguları”*dır.

Sizin de bu araştırmaya katılmanızı öneriyoruz. Ancak hemen söyleyelim ki bu araştırmaya katılıp katılmamakta serbestsiniz. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Kararınızdan önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Bu bilgileri okuyup anladıktan sonra araştırmaya katılmak isterseniz formu imzalayınız.

Bu araştırmayı yapmak istememizin nedeni, şizofreni hastalığının tedavisinde kullanılan klozapin ilacının kullanımı sonrasında gelişen takıntıları olan kişilerle, ilaca bağlı takıntı gelişmeyen kişiler ve OKB hastalarının Difüzyon Tensor Görüntüleme (DTG) ve Manyetik Rezonans Spektroskopi (MRS) bulguları açısından benzer ya da farklılığını incelemektir. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri ve Radyoloji Anabilim Dalları’nın ortak katılımı ile gerçekleştirilecek bu çalışmaya katılımınız araştırmanın başarısı için önemlidir.

Eğer araştırmaya katılmayı kabul ederseniz Dr. Şule Ezer tarafından muayene edileceksiniz ve bulgular kaydedilecektir. Muayene sonucunda doktorunuz uygun görürse bu çalışmaya alınacaksınız. Bu araştırma sırasında belirtilerin şiddetini gösteren üç ölçek (OKB grubuna iki ölçek), dikkat, hafıza, yürütücü işlevler vs. gibi bilişsel işlevleri değerlendiren testler verilecek, DTG ve MRS ile beyin görüntülemesi yapılacaktır. Ölçek ve testlerin verilmesi yaklaşık 120 dk sürecek, beyin görüntülemesi ise yaklaşık 40 dk sürecektir.

Çalışma esnasında sizden kan alınmayacaktır.

Manyetik rezonans görüntüleme günümüzde bilimsel araştırmalarda en yaygın kullanılan yöntemlerden biridir. DTG, manyetik rezonans görüntülemeye su moleküllerinin hareketine bakarak beyinde var olan yapısal farklılıkları saptamaya dayalı bir yöntemdir. MRS ise, beyinde bazı kimyasal maddelerin belli bölgelerdeki ölçümlerine dayanarak beyindeki etkilenmiş bölgeleri saptamaya yarar. DTG ve MRS ile görüntüleme yönteminde radyasyon riski bulunmamaktadır. Bu çalışmaya alınabilmeniz için sizde kalp pili, geçirilmiş beyin anevrizması, toplardamar içine yerleştirilen metalik filtreler, manyetik rezonans ile uyumlu olmayan orta kulak veya

ortopedik protezlerin olmaması ve vücudunuzda şarapnel gibi metalik yabancı cisimlerin olmaması gerekmektedir. Klostrofobisi (kapalı alan korkusu) olanlar manyetik rezonans cihazına girdiklerinde sıkıntı yaşayabilirler ve işlemi tamamlamakta zorluk çekebilirler.

Bu çalışmaya katılmanız için sizden herhangi bir ücret istenmeyecektir. Çalışmaya katıldığınız için size ek bir ödeme de yapılmayacaktır.

Sizinle ilgili tıbbi bilgiler gizli tutulacak, ancak çalışmanın kalitesini denetleyen görevliler, etik kurullar ya da resmi makamlarca gereği halinde incelenebilecektir.

Bu çalışmaya katılmayı reddedebilirsiniz. Bu araştırmaya katılmak tamamen isteğe bağlıdır ve reddettiğiniz takdirde size uygulanan tedavide herhangi bir değişiklik olmayacaktır. Yine çalışmanın herhangi bir aşamasında onayınızı çekmek hakkına da sahipsiniz.

(Katılımcının/Hastanın Beyanı)

Sayın Dr. Şule Ezer tarafından Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı'nda tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya "katılımcı" olarak davet edildim.

Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılabileceğine inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim. *(Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağının bilincindeyim)* Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı tutulabilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorununun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim).

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Dr. Şule Ezer ya da Dr. Aygün Ertuğrul'u (0312) 3051873-3051878 (iş) no'lu telefonlardan ve HÜTF Psikiyatri Anabilim Dalı adresinden arayabileceğimi biliyorum.

Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkime herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir dūřünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde “katılımcı” olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllölük içerisinde kabul ediyorum.

İmzalı bu form kağdının bir kopyası bana verilecektir.

Katılımcı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel.

İmza

Görüşme tanığı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel.

İmza:

Katılımcı İle Görüşen Hekim

Adı soyadı, unvanı:

Adres:

Tel.

İmza

EK 2: ARAŞTIRMA AMAÇLI ÇALIŞMA İÇİN AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU

(Sağlıklı Kontrol Grubu İçin)

(Hekimin Açıklaması)

Şizofreni ve Obsesif Kompulsif Bozukluk (OKB) (Obsesif Kompulsif Bozukluk takıntılarla ortaya çıkan bir rahatsızlıktır) hastalığıyla ilgili yeni bir araştırma yapmaktayız. Araştırmanın ismi: *“Klozapine bağlı obsesif kompulsif belirtileri olan hastalarda görüntüleme bulguları”*dır.

Sizin de bu araştırmaya katılmanızı öneriyoruz. Ancak hemen söyleyelim ki bu araştırmaya katılıp katılmamakta serbestsiniz. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Kararınızdan önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Bu bilgileri okuyup anladıktan sonra araştırmaya katılmak isterseniz formu imzalayınız.

Bu araştırmayı yapmak istememizin nedeni, şizofreni hastalarına başlanan klozapin tedavisi sonrasında ortaya çıkan takıntı belirtileri olan hastaların ve OKB hastalarının Difüzyon Tensör Görüntüleme (DTG) ve Manyetik Rezonans Spektroskopi (MRS) bulgularını olan etkisinin sağlıklı kontrollerle karşılaştırmaktır. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri ve Radyoloji Anabilim Dalları'nın ortak katılımı ile gerçekleştirilecek bu çalışmaya katılımınız araştırmanın başarısı için önemlidir.

Eğer araştırmaya katılmayı kabul ederseniz Dr. Şule Ezer tarafından muayene edileceksiniz ve bulgular kaydedilecektir. Dikkat, hafıza, yürütücü işlevler vs. gibi bilişsel işlevleri değerlendiren testler verilecek, manyetik rezonans spektroskopi ile beyin görüntüleme yapılacaktır. Testlerin verilmesi yaklaşık 90 dk sürecek, beyin görüntüleme ise yaklaşık 40 dk sürecektir. Bu değerlendirmeler bir kez yapılacak, daha sonra tekrarlanmayacaktır.

Bu çalışma esnasında sizden kan alınmayacaktır.

Manyetik rezonans görüntüleme günümüzde bilimsel araştırmalarda en yaygın kullanılan yöntemlerden biridir. DTG, manyetik rezonans görüntülemede su moleküllerinin hareketine bakarak beyinde var olan yapısal farklılıkları saptamaya dayalı bir yöntemdir. MRS ise, beyinde bazı kimyasal maddelerin belli bölgelerdeki ölçümlerine dayanarak beyindeki etkilenmiş bölgeleri saptamaya yarar. DTG ve MRS ile görüntüleme yönteminde radyasyon riski bulunmamaktadır. Yapılan bu görüşme ve görüntüleme tetkiklerinin size doğrudan bir faydası olmayacaktır ancak bu çalışmanın sonuca varması açısından da katılımınız çok yarar sağlayacaktır. Bu çalışmaya alınabilmeniz için sizde kalp pili, geçirilmiş beyin anevrizması, toplardamar içine yerleştirilen metalik filtreler, manyetik rezonans ile uyumlu olmayan orta kulak

veya ortopedik protezlerin olmaması ve vücudunuzda şarapnel gibi metalik yabancı cisimlerin olmaması gerekmektedir. Klostrofobisi (kapalı alan korkusu) olanlar manyetik rezonans cihazına girdiklerinde sıkıntı yaşayabilirler ve işlemi tamamlamakta zorluk çekebilirler.

Bu çalışmaya katılmanız için sizden herhangi bir ücret istenmeyecektir. Çalışmaya katıldığınız için size ek bir ödeme de yapılmayacaktır.

Sizinle ilgili tıbbi bilgiler gizli tutulacak, ancak çalışmanın kalitesini denetleyen görevliler, etik kurullar ya da resmi makamlarca gereği halinde incelenebilecektir.

Bu çalışmaya katılmayı reddedebilirsiniz. Bu araştırmaya katılmak tamamen isteğe bağlıdır ve reddettiğiniz takdirde size uygulanan tedavide herhangi bir değişiklik olmayacaktır. Yine çalışmanın herhangi bir aşamasında onayınızı çekmek hakkına da sahipsiniz.

(Katılımcının/Hastanın Beyanı)

Sayın Dr. Şule Ezer tarafından Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı'nda tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya "katılımcı" olarak davet edildim.

Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılacağına inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim. *(Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağının bilincindeyim)* Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı tutulabilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorununun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim).

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Dr. Şule Ezer ya da Dr. Aygün Ertuğrul'u (0312) 305 1873-3051878 (iş) no'lu

telefonlardan ve HÜTF Psikiyatri Anabilim Dalı adresinden arayabileceğimi biliyorum.

Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde “katılımcı” olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

Katılımcı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel.

İmza

Görüşme tanığı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel.

İmza:

Katılımcı İle Görüşen Hekim

Adı soyadı, unvanı:

Adres:

Tel:

İmza:

EK 3: SOSYODEMOGRAFİK VERİ FORMU

Hastanın Adı, Soyadı:

Dosya No:

Hasta no:

Doğum Tarihi:

Yaş:

Doğum yeri:

Cinsiyet: 1.kadın 2.erkek

Eğitim durumu:

1. ilkokul mezunu Eğitim süresi:..... yıl

2. ortaokul mezunu

3. lise mezunu

4. üniversite mezunu

Medeni durumu: 1. Evli 2. Bekar 3. Dul 4. Boşanmış

Mesleki Durumu:1. Çalışıyor 2. Çalışmıyor 3. Öğrenci 4. Emekli

Çalışıyorsa açıklayın:

Bedensel hastalık öyküsü: 1. Var 2. Yok

Varsa açıklayın:

Kullandığı ilaçlar

Kafa travması öyküsü: 1. Var 2. Yok

Ailede psikiyatrik hastalık öyküsü: 1. Var 2. Yok

Varsa belirtin: 1)1. Derece akraba 2)2. derece akraba 3) 3. derece akraba

Tanı:

Sigara kullanıyor mu: 1. Evet 2. Hayır

Evetse miktar ve süreyi belirtin: yıl..... paket

Alkol kullanıyor mu: 1. Evet 2. Hayır

Evetse miktarı belirtin....

Tanı:

Hastalık başlangıç yaşı:

Hastalık süresi:

Psikiyatrik hastalık nedeni ile hastaneye yatış sayısı:

Daha önce kullandığı ilaçlar, süre ve dozları:

İlaç Süre Doz

.....

.....

.....

.....

En son kullandığı ilaç: süre: doz:

Almakta olduğu ilaç: süre: doz:

Adres: (hastanın veya yakınının)

Telefon: 0()

0()

EK 4: POZİTİF ve NEGATİF SENDROM ÖLÇEĞİ (PANSS)**Hasta Adı-Soyadı:****Tarih:****POZİTİF BELİRTİLER ALTÖLÇEĞİ (P)**

P1. SANRILAR	1	2	3	4	5	6	7
P2. DÜŞÜNCE DAĞINIKLIĞI	1	2	3	4	5	6	7
P3. VARSANILAR	1	2	3	4	5	6	7
P4. TAŞKINLIK	1	2	3	4	5	6	7
P5. BÜYÜKLÜK DUYGULARI	1	2	3	4	5	6	7
P6. ŞÜPHECİLİK/KÖTÜLÜK GÖRME	1	2	3	4	5	6	7
P7. DÜŞMANCA TUTUM	1	2	3	4	5	6	7

NEGATİF SENDROM ALTÖLÇEĞİ (N)

N1. DUYGULANIMDA KÜNTLEŞME	1	2	3	4	5	6	7
N2. DUYGUSAL İÇEÇKİLME	1	2	3	4	5	6	7
N3. İLİŞKİ KURMADA GÜÇLÜK	1	2	3	4	5	6	7
N4. PASİF/KAYITSIZ BİÇİMDE KENDİNİ TOPLUMDAN ÇEKME	1	2	3	4	5	6	7
N5. SOYUT DÜŞÜNME GÜÇLÜĞÜ	1	2	3	4	5	6	7
N6. KONUŞMANIN KENDİLİĞİNDEN VE AKICI OLMASININ KAYBI	1	2	3	4	5	6	7
N7. STEREOTİPİK DÜŞÜNME	1	2	3	4	5	6	7

GENEL PSİKOPATOLOJİ ALTÖLÇEĞİ (G)

G1. BEDENSEL KAYGI	1	2	3	4	5	6	7
G2. BUNALTI	1	2	3	4	5	6	7
G3. SUÇLULUK DUYGULARI	1	2	3	4	5	6	7
G4. GERGİNLİK	1	2	3	4	5	6	7
G5. MANYERİZM VE VÜCUT DURUŞU	1	2	3	4	5	6	7
G6. DEPRESYON	1	2	3	4	5	6	7
G7. MOTOR YAVAŞLAMA	1	2	3	4	5	6	7
G8. İŞBİRLİĞİ KURAMAMA	1	2	3	4	5	6	7
G9. OLAĞANDIŞI DÜŞÜNCE İÇERİĞİ	1	2	3	4	5	6	7
G10. YÖNELİM BOZUKLUĞU	1	2	3	4	5	6	7
G11. DİKKAT AZALMASI	1	2	3	4	5	6	7
G12. YARGILAMA VE İÇGÖRÜ EKSİKLİĞİ	1	2	3	4	5	6	7
G13. İRADE BOZUKLUĞU	1	2	3	4	5	6	7
G14. DÜRTÜ KONTROLSÜZLÜĞÜ	1	2	3	4	5	6	7
G15. ZİHİNSEL AŞIRI UĞRAŞI	1	2	3	4	5	6	7
G16. AKTİF BİÇİMDE SOSYAL KAÇINMA	1	2	3	4	5	6	7

PUANLAMA

POZİTİF BELİRTİLER ALTÖLÇEĞİ (P): _____

NEGATİF BELİRTİLER ALTÖLÇEĞİ (N): _____

GENEL PSİKOPATOLOJİ ALTÖLÇEĞİ (G): _____

TOPLAM PUAN: _____

EK 5: YALE BROWN OBSESYON VE KOMPULSİYON ÖLÇEĞİ (Y-BOCS):

Hastanın Adı, Soyadı:	Tarih:
Hastanın Yaşı ve Cinsiyeti:	Değerlendirici:

**YALE-BROWN OBSESYON KOMPULSİYON ÖLÇEĞİ
(Y-BOCS)**

		Puan
1. OBSESİF DÜŞÜNCELERLE GEÇEN ZAMAN	(0-4)	
2. OBSESİF DÜŞÜNCELERİN YAŞAMI ETKİLEMESİ	(0-4)	
3. OBSESİF DÜŞÜNCELERLE BİRLİKTE OLAN RAHATSIZLIK HİSSİ	(0-4)	
4. OBSESİF DÜŞÜNCELERE DİRENÇ GÖSTERME	(0-4)	
5. OBSESİF DÜŞÜNCELER ÜZERİNDEKİ KONTROLUN DERECEİ	(0-4)	
6. KOMPULSİF DAVRANIŞLAR İÇİN HARCANAN SÜRE	(0-4)	
7. KOMPULSİF DAVRANIŞLARIN YAŞAMI ETKİLEMESİ	(0-4)	
8. KOMPULSİF DAVRANIŞLA BİRLİKTE OLAN RAHATSIZLIK HİSSİ	(0-4)	
9. KOMPULSİF HAREKETLERE DİRENÇ GÖSTERME	(0-4)	
10. KOMPULSİF DAVRANIŞLAR ÜZERİNDEKİ KONTROLUN DERECEİ	(0-4)	
11. HASTANIN OBSESYON VE KOMPULSİYONLARINA BAKIŞ AÇISI	(0-4)	
12. KAÇINMA	(0-4)	
13. KARARSIZLIĞIN DERECEİ	(0-4)	
14. AŞIRI SORUMLULUK DUYMA	(0-4)	
15. HAREKETLERDE BELİRGİN AZALMA VE RAHATSIZLIK HİSSİ	(0-4)	
16. PATALOJİK KUŞKU	(0-4)	
17. GENEL ŞİDDET	(0-6)	
18. GENEL DÜZELME	(0-6)	
19. GÜVENİLİRLİK	(0-3)	
TOPLAM PUAN		*****

EK 7: SÖZEL AKICILIK TESTLERİ

SÖZEL AKICILIK

1) Şimdi size bir dakika süre ile bir harf vereceğim. Bu süre içinde bana sayabildiğiniz kadar çok o harf ile başlayan kelime saymanızı istiyorum. Ama insan adı, şehir adı, ülke adı olmayacak.

Şimdi bir harfle bir örnek yapalım. Mesela 'K' harfi ile başlayan kelimeler sayın deseydim.....

(Denek kendisi örnekler versin, birkaç taneden sonra):

a) doğru ise onayla , sen de bir-iki tane ekle (kedi, köpek, kırmızı) 'ama Konya, Kayseri gibi şehir adları, kırk-kırkbir gibi sayılar ve Kamil, kemal gibi insan isimleri olmaz de)

b) yanlış ise nedenini söyleyerek düzelt, sen doğru örnekler ver. 'kedi, köpek, kırmızı gibi K harfiyle başlayan şeyler olabilir ama Konya, Kayseri gibi şehir adları, kırk kırkbir gibi sayılar ve Kamil, Kenan gibi insan adları olmaz' de.

Anladınız mı? Peki şimdi ben başla deyince, bana sayabildiğiniz kadar çok 'A' harfi ile başlayan kelime saymanızı istiyorum. Hazır mısınız? Başla.

2) Şimdi size gene bir dakika süre vereceğim. Bu sefer bana sayabildiğiniz kadar çok 'E' harfi ile başlayan kelime saymanızı istiyorum. Unutmayın sayı, şehir, ülke ve insan adı yok. Hazır mısınız? Başla.

3) Şimdi gene bir dakika süremiz var. Bu sefer 'Z' harfi ile başlayan kelimeler saymanızı istiyorum ama şehir, ülke, insan adı ve sayılar olmasın. Hazır mısınız? Başla.

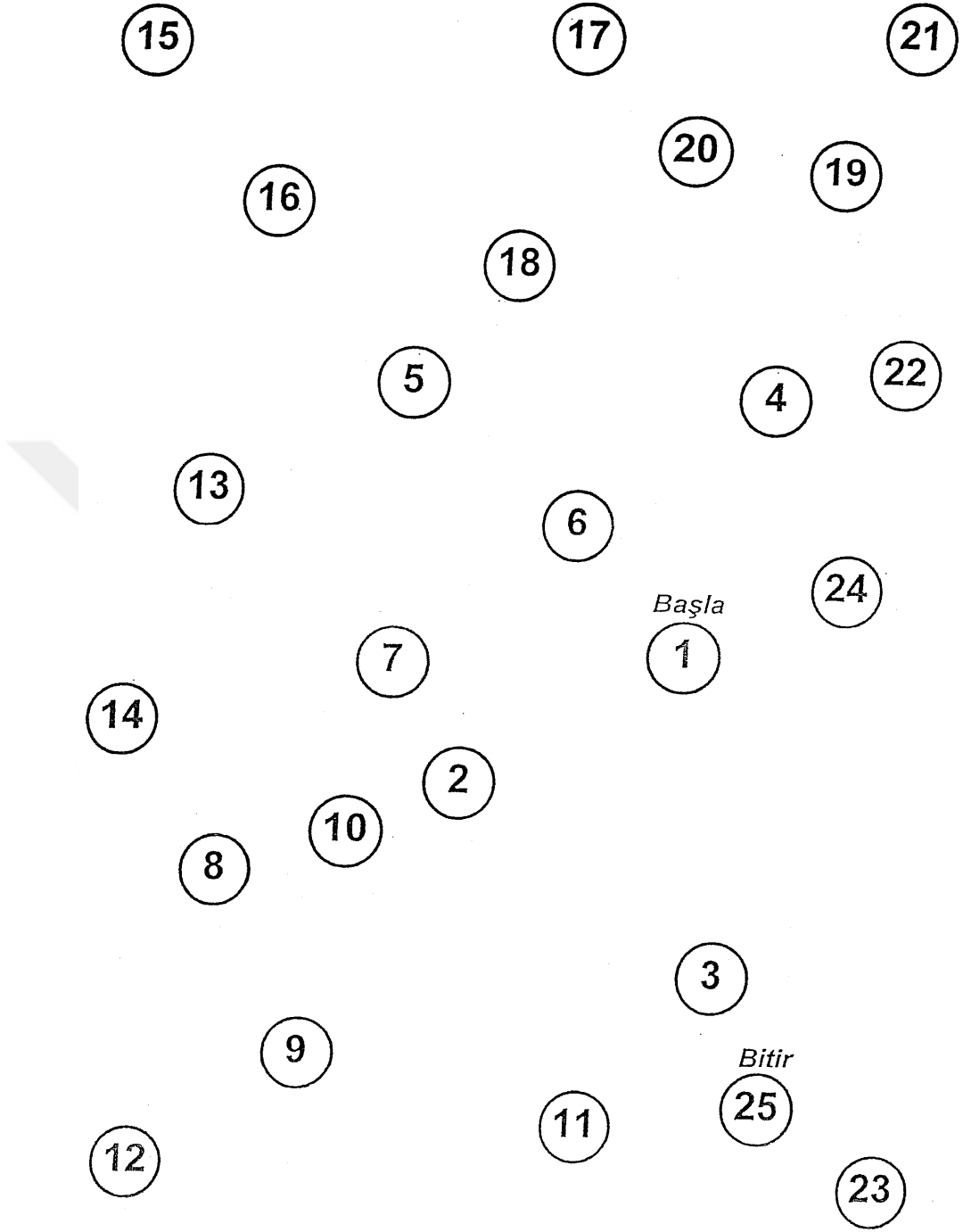
KATEGORİ OLUSTURMA:

4) Şimdi gene bir dakika süreniz var. Bu sefer sayabildiğiniz kadar çok hayvan adı saymanızı istiyorum. Hangi harfle başladığı önemli değil, hayvan adı olsun yeter. hazır mısınız? Başla.

5) Şimdi de sayabildiğiniz kadar çok insan adı saymanızı istiyorum. Hangi harfle başladığı önemli değil. hazır mısınız? Başla.

6) Gene bir dakika süreniz var. Bu sefer bir hayvan-bir insan-bir hayvan-bir insan adı saymanızı istiyorum. Hazır mısınız? Başla.

EK 8: İZ SÜRME TESTİ A



EK 9: İZ SÜRME TESTİ B

Bitir

13

8

9

B

4

H

Ç

10

3

7

Başla

1

G

5

C

12

F

A

I

2

J

6

E

D

İ

11

EK 10: SAYI DİZİSİ TESTİ

Data Center Form
Revised 2/99



Patient Initials: _____

Patient ID#: _____ / _____ / _____

Date: _____ / _____ / _____

Visit: _____

Rater Initials: _____

3. DIGIT SPAN

Discontinue after failure on BOTH TRIALS of any item.

Administer BOTH TRIALS of each item, even if subject passes first trial.

DIGITS FORWARD		Pass-Fail	Score 2, 1, or 0	DIGITS BACKWARD*		Pass-Fail	Score 2, 1, or 0
1.	5-8-2			1.	2-4		
	6-9-4				5-8		
2.	6-4-3-9			2.	6-2-9		
	7-2-8-6				4-1-5		
3.	4-2-7-3-1			3.	3-2-7-9		
	7-5-8-3-6				4-9-6-8		
4.	6-1-9-4-7-3			4.	1-5-2-8-6		
	3-9-2-4-8-7				6-1-8-4-3		
5.	5-9-1-7-4-2-8			5.	5-3-9-4-1-8		
	4-1-7-9-3-8-6				7-2-4-8-5-6		
6.	5-8-1-9-2-6-4-7			6.	8-1-2-9-3-6-5		
	3-8-2-9-5-1-7-4				4-7-3-9-1-2-8		
7.	2-7-5-8-6-2-5-8-4			7.	9-4-3-7-6-2-5-8		
	7-1-3-9-4-2-5-6-8				7-2-8-1-9-6-5-3		
Total Forward			Max=14	Total Backward			Max=14

*Administer DIGITS BACKWARD even if subject scores 0 on DIGITS FORWARD.

Forward + Backward = Total
Max=28