

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

**ŞİZOFRENİDE MEVCUT TEDAVİYE YARDIMCI OLARAK
RASTGELE, ÇİFT KÖR, ÇAPRAZ GEÇİŞLİ, PLASEBO
KONTROLLÜ L-ARJİNİN EKLENMESİ**

Dr. Yasemin KOÇYİĞİT

**UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır.**

**ANKARA
2013**

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

**ŞİZOFRENİDE MEVCUT TEDAVİYE YARDIMCI OLARAK
RASTGELE, ÇİFT KÖR, ÇAPRAZ GEÇİŞLİ, PLASEBO
KONTROLLÜ L-ARJİNİN EKLENMESİ**

Dr. Yasemin KOÇYİĞİT

**UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır.**

**TEZ DANIŞMANI
Prof.Dr. M. Kâzım YAZICI**

**ANKARA
2013**

TEŞEKKÜR

Öncelikle bu araştırmanın yürütülmesi, tezin yazılması ve bütün uzmanlık eğitimim boyunca bana yol gösteren bu eğitimi alma kararında en önemli etken olan, engin hoşgörüsü ile ilgi ve yardımlarını esirgemeyen meslek hayatımda örnek aldığım tez danışmanım Prof. Dr. M.Kâzım Yazıcı'ya en içten teşekkürlerimi sunarım.

Psikiyatri eğitimimde ve hekim kimliğimin oluşumunda emekleri olan, bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, eğitimim süresince anlayış ve desteklerini hep hissettiğim hocalarım Prof. Dr. Elif Anıl Yağcıoğlu, Prof. Dr. Başaran Demir, Prof. Dr. Berna Uluğ, Prof. Dr. Aylin Uluşahin, Prof. Dr. Cengiz Kılıç, Prof. Dr. Elif Barışkın, Prof. Dr. Suzan Özer, Prof. Dr. Aygün Ertuğrul, Doç. Dr. Özlem Erden Aki'ye ve uzmanlarımız Uzm.Dr. Koray Başar, Uzm.Dr. İrem Yıldız'a, rotasyon yaptığım Nöroloji ve Çocuk Ruh Sağlığı ve Hastalıkları bölümündeki tüm saygıdeğer hocalarıma teşekkürlerimi sunarım.

Tezin yürütülmesinde yardımını esirgemeyen, Uzm. Dr. Yavuz Ayhan ve Dr.Gökhan Yoca'ya, birlikte çalışmaktan ve zaman geçirmekten zevk aldığım tüm asistan arkadaşlara, psikologlara, hemşire arkadaşlara, sekreter ve diğer personel arkadaşlara teşekkür ederim.

Tez çalışmamın istatistiksel analizleri konusunda yardımcı olan Biyoistatistik Anabilim Dalı'ndan Dr. Sevilay Karahan'a teşekkür ederim.

Tıp ve uzmanlık eğitimim boyunca daima desteklerini hissettiren aileme sabır ve anlayışları için, sabrı ve desteği için eşime, varlığı ile hayatımı güzelleştiren sevgili kızıma teşekkür borçluyum.

Çalışmanın yürütülmesi süresince araştırma ilaçlarının temini ve hazırlığı, serum L-arjinin düzey ölçümü ve laboratuvar ölçümleri ile ilgili masraflar Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Biriminden sağlanan 011D0110101013 numaralı Kapsamlı Proje Desteği ile karşılanmıştır.

ÖZET

Koçyiğit Y., Şizofrenide mevcut tedaviye yardımcı olarak rastgele, çift kör, çapraz geçişli, plasebo kontrollü L-arjinin eklenmesi. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Ankara, 2013.

Şizofreni bireyin ruhsal, toplumsal ve mesleki işlevselliğini bozan bir hastalıktır. Mevcut ilaç tedavileri kısmen etkili olduğundan güçlendirme tedavileri veya kombinasyon tedavileri sık olarak uygulanmaktadır. Gıdalarla alınan proteinlerin bileşiminde bulunan L-arjinin koşullu esansiyel bir amino asittir. L-arjinin öğrenme, bellek işlevleri, sinaps oluşumu ve nöronların korunmasında görev alan nitrik oksit (NO) öncüsüdür. Nitrik oksit, şizofrenide rolü olan dopamin, GABA ve glutamat sistemlerini düzenlemektedir. Bu çalışmada şizofrenide mevcut tedaviye L-arjiinin eklenmesinin pozitif, negatif, bilişsel ve depresif belirtiler üzerinde etkisinin olup olmadığı, antipsikotik tedavinin yararlılığını artırıp artırmadığı incelenmiştir. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Polikliniği'nde şizofreni ya da şizoaffektif bozukluk tanısı ile izlenen 18-65 yaşları arasındaki 12 hasta bu çalışmaya dahil edilmiştir. Mevcut tedaviye rastgele, çift kör, plasebo kontrollü, çapraz geçişli olarak günde 2 kez 3 g L-arjinin veya plasebo eklenmiştir. Çalışma 3 haftalık tedavi döneminin ardından 5 günlük bir ilaçsız dönem ve ikinci 3 haftalık tedavi dönemini içermektedir. Değerlendirmeler başlangıçta, 21. günde (1. tedavi döneminin sonunda), 5 günlük ilaçsız dönemin ardından 26. günde (2. tedavi kolunun başlangıcında) ve 47. günde (2. tedavi döneminin sonunda) yapılmıştır. Birincil sonlanma ölçümleri Pozitif ve Negatif Belirtileri Değerlendirme Ölçeği (PANSS) puanları, ikincil sonlanma ölçümleri Calgary Şizofrenide Depresyon Ölçeği (CDSS), Klinik Genel İzlenim Ölçeği (CGI) ve Rey İşitsel-Sözel Öğrenme ve Bellek Testi, Sayı Dizisi Testi, Sözel Akıcılık Testleri, İz Sürme Testi, İşitsel Üçlü Sessiz Harf Testi, Wechsler Görsel Reprodüksiyon Alt Testi ve Rey-Osterrieth Karmaşık Şekil Testi puanlarıdır. İlk görüşmede fizik muayene yapılarak vital bulgular değerlendirilmiştir. Tedavi emniyeti için, çalışmanın başlangıcında ve sonunda hastalar tartılmış, tam kan sayımı, karaciğer, böbrek ve tiroid fonksiyon testleri, EKG, elektrolitleri içeren laboratuvar testleri yapılmış, her görüşmede,

Anormal İstemsiz Hareketler Ölçeği (AIMS) ve UKU yan etki değerlendirme ölçeği verilmiş, L-arjinin düzeyleri ölçülmüştür. İstatistiksel analizler SPSS for Windows Version 15.0 paket programında yapılmıştır. Sayısal değişkenler ortalama±standart sapma olarak özetlenmiş, her görüşmede gruplar arasındaki farklılık Mann Whitney U testi ile, grup içindeki farklılıklar Friedman testi ile incelenmiş, grup içi farklılık bulunması halinde ikili karşılaştırmalar Wilcoxon testi ile yapılmıştır. Birincil sonlanma ölçümleri olan PANSS pozitif, negatif, genel psikopatoloji ve toplam puanlarında 0, 21, 26 ve 47. günlerde tedavi kolları arasında herhangi bir fark saptanmamıştır. Hastalar klozapin (n=6) veya diğer antipsikotik ilaçları kullanmalarına göre ikiye ayrılarak incelendiğinde de tedavi kolları arasında fark bulunmamıştır. İkincil sonlanma ölçümleri CGI, CDSS ve nöropsikolojik test puanlarında da 0, 21, 26 ve 47. günlerde tedaviler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur. Grup içi karşılaştırmalarda birincil sonlanma ölçümlerinde tedavi öncesi ve sonrası anlamlı farklar saptanmazken, ikincil sonlanma ölçümlerinden CGI ve bazı nöropsikolojik testlerde görüşmeler arasında farklılıklar saptanmıştır. Saptanan farklar tutarlı bir değişikliğe işaret etmemektedir. Her iki tedavi kolunda tedavi emniyetine ilişkin ölçümler arasında fark yoktur. Bu çalışmada L-arjinin'in antipsikotik ilaçların etkisini artırmadığı görülmüştür. Beklenen yararlı etkinin elde edilememesi NO düzeylerinin yükseltilmesinin şizofrenide etkili bir strateji olmamasıyla ilişkili olabileceği gibi örneklem büyüklüğü veya kullanılan dozun yetersiz olmasıyla da ilişkili olabilir. Bu konuda kesin sonuca varabilmek için psikopatoloji ve kullanılan ilaçlar bakımından homojen daha büyük hasta gruplarında daha yüksek dozlarda L-arjinin ile yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Şizofreni, L-arjinin, antipsikotik tedavi

Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Birimi Proje No: 011D0110101013

ABSTRACT

Koçyiğit Y., A randomised, double-blind, cross-over, placebo controlled, adjunctive-treatment of L-arginine added to treatment-as-usual (TAU) in schizophrenia. Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Psychiatry, Dissertation Thesis, Ankara, 2013.

Schizophrenia is a disabling disorder which impairs social, occupational and individual functioning. Current drug treatments for schizophrenia are only partially effective and combination/augmentation strategies are commonly applied. L-arginine is a conditionally essential amino acid that is a natural constituent of dietary proteins. L-arginine is the precursor of nitric oxide (NO), a neuromodulator which is reported to take part in learning and memory, synaptic plasticity, and neuroprotection. Nitric oxide modulates dopamine, GABA and glutamate systems, all of which have been implicated in schizophrenia. We aimed to investigate whether L-arginine add-on to current medication might improve positive, negative, cognitive and depressive symptoms associated with schizophrenia. The study was conducted at Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Psychiatry. Twelve patients, 18-65 years old, diagnosed with schizophrenia/schizoaffective disorder were included. The study was designed as a randomized, double blind, placebo controlled, crossover study of addition of L-arginine 3 g b.i.d as an add-on treatment to the patients usual medication. The active treatment period was 3 weeks (first phase), with a wash-out period of 5 days and re-commencing on the alternative arm of the randomization (second phase). The assessments were done at four times: day 0 as the baseline visit, day 21 after the first phase was completed, day 26 after the washout period and day 47 after the second phase was completed. Primary efficacy measure was the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) scores. Secondary efficacy measures were Calgary Depression Scale for Schizophrenia (CDSS), the Clinical Global Impression Scale (CGI), and a neuropsychological test battery consisted of the following: Rey Auditory Verbal Learning and Memory Test, Digit Span Forward and Backward Test from the Wechsler Memory Scale—Revised Edition (WMS-R), Controlled Word Association Test and Category Fluency Test, Trail Making Test—PartA/ B, Auditory Consonant Trigram Test, Visual Reproduction subtest of the WMS-R and Rey-

Osterrieth Complex Figure Test. Physical examination and assessment of vital signs were performed and safety measurements including weight measurement, laboratory investigations of hemogram, liver, renal, thyroid function tests, electrolytes and electrocardiogram were conducted at the beginning and at the end of study. Abnormal Involuntary Movement Scale (AIMS), UKU Side Effect Rating Scale were employed and L-Arginine levels were measured in each visit. Statistical analysis were done using SPSS for Windows, Version 15.0 Package Program. Mann-Whitney-U, Wilcoxon and Friedman's test were used where necessary. No difference was observed between treatment groups on primary outcome measures, namely PANSS positive, negative, general psychopathology and total scores on days 0, 21, 26 and 47. There were also no difference when clozapine taking patients (n=6) and patients using other antipsychotics were evaluated separately. Secondary outcome measures, CGI, CDSS and neuropsychological test scores also did not display a difference between the treatment groups on days 0, 21, 26 and 47. Within group comparisons between pre- and post-treatment states revealed no differences on primary outcomes, however CGI and some neuropsychological test scores were different of which is not supportive of a consistent putative effect of L-arginine. Safety measures did not differ between groups. In this study no effects of L-arginine augmentation on antipsychotics was observed. Failure to find a difference may be associated with the lack of effects of increasing NO levels in schizophrenia but also may be related to small sample size and inadequate dosage. To provide conclusive evidence, studies need to be conducted on more homogenous groups regarding psychopathology and treatment, with increased sample sizes and with higher dose of L-arginine.

Key Words: Schizophrenia, L-arginine, antipsychotic treatment

Hacettepe University the Scientific Research and Development Office Project No:
011D0110101013

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR	x
ŞEKİLLER DİZİNİ	xii
TABLolar DİZİNİ	xiii
1. GİRİŞ	1
1.1. Konunun Önemi ve Kapsamı	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Şizofreni Tanımı	3
2.2. Şizofreni Tanısı	3
2.3. Epidemiyoloji	4
2.4. Şizofrenide Biyokimyasal Faktörler	4
2.4.1. Şizofrenide Dopaminerjik Sistem	4
2.4.2. Şizofrenide Serotonerjik Sistem	5
2.4.3. Şizofrenide Noradrenerjik Sistem	6
2.4.4. Şizofrenide Kolinerjik Sistem	6
2.4.5 Şizofrenide Gama Amino Butirik Asit (GABA) Erjik Sistem	6
2.4.6 Şizofrenide Glutamaterjik Sistem	6
2.5. Şizofrenide Antipsikotik Tedavi	9
2.6. Şizofreni Tedavisinde Yeni Yaklaşımlar	10
2.7. L-Arjinin'in Yapısı ve Özellikleri	14
3. AMAÇ	17
3.1. Araştırmanın Amacı ve Önemi	17
3.2. Araştırmanın Soruları	17
3.3 Araştırmanın Varsayımları	17
4. GEREÇ veYÖNTEM	18
4.1. Araştırmanın Alanı ve Evreni	18
4.2. Araştırmanın Deseni	19

4.3. Araştırmaya Katılan Hasta Grubunun Seçimi	20
4.3.1. Araştırmaya Alınma Ölçütleri	20
4.3.2. Araştırmadan Dışlanma Ölçütleri:	21
4.4. Araştırmada Kullanılan Araçlar	22
4.4.1. İlaçlar	22
4.4.2. Ölçekler	22
4.4.3. Nöropsikolojik Test Bataryası	24
4.4.3. Klinik Laboratuvar Tetkikleri	27
4.4.4. İstatistiksel Analiz	28
5. BULGULAR	29
5.1. Sosyodemografik Özellikler	29
5.2. Tedavi Etkisi	30
5.2.1. Birincil Sonlanma Ölçümleri	30
5.2.2. İkincil Sonlanma Ölçümleri	37
5.3. Tedavi Emniyeti	46
5.3.1. Beklenmedik Olaylar	48
5.3.2. Kilo ve Vital Bulgulardaki Değişimler	49
5.3.3. Laboratuvar Bulguları	49
6. TARTIşMA	51
7. SONUÇ ve ÖNERİLER	58
KAYNAKLAR	59
EKLER	75
EK 1. Araştırma Amaçlı Çalışma İçin Aydınlatılmış Onam Formu	75
EK.2. Şizofrenide Mevcut Tedaviye Yardımcı Olarak Rastgele Çift Kör Çapraz Geçişli, Plasebo Kontrollü L-arjinin Eklenmesi Çalışması Sosyodemografik ve Klinik Özellikler Veri Formu	79

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACT	: İşitsel Üçlü Sessiz Harf Sıralaması Testi (Auditory Consonant Trigram Test)
AİMS	: Anormal İstemsiz Hareketler Ölçeği (Abnormal Involuntary Movement Scale)
AMPA	: α -amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazol propionik asit
BPRS	: Kısa Psikiyatrik Değerlendirme Ölçeği (Brief Psychiatric Rating Scale)
CDSS	: Calgary Şizofrenide Depresyon Ölçeği (Calgary Depression Scale for Schizophrenia)
CGI	: Klinik Genel İzlenim Ölçeği (Clinical Global Impression Scale)
cGMP	: Siklik Guanozin Monofosfat
CONSIST	: Şizofrenide Bilişsel ve Negatif Belirtiler Çalışması (The Cognitive and Negative Symptoms in Schizophrenia Trial)
DSM-V	: Mental Bozukluklar Tanısal ve Sayımsal El Kitabı, Beşinci Baskı
eNOS	: Endotelial Nitrik Oksit Sentaz
EPS	: Ekstrapiramidal Sistem
GABA	: Gama Amino Butirik Asit
iNOS	: İndüklenebilir Nitrik Oksit Sentaz
L-A	: L-Arjinin
L-A/P	: L-Arjinin İle Başlayan Grup
L-NAME	: L-N-nitroarjinin Metil Ester
LTG	: Lamotrijin
mGluR	: Metabotropik Glutamat Reseptörü
MI	: Miyokard Enfarktüsü
MK-801	: Dizosilpin
NMDA	: N-metil D-aspartat
nNOS	: Nöronal Nitrik Oksit Sentaz
NO	: Nitrik Oksit
NOS	: Nitrik Oksit Sentaz
NR2A	: N-metil D-aspartat Reseptör 2A

P	: Plasebo
P/L-A	: Plasebo İle Başlayan Grup
PANSS	: Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (Positive and Negative Syndrome Scale)
PCP	: Fensiklidin
PRL	: Prolaktin
RAVLT	: Rey İşitsel-Sözel Öğrenme ve Bellek Testi (Rey Auditory Verbal Learning Test)
ROCFT	: Rey-Osterrieth Karmaşık Şekil Testi (Rey-Osterrieth Complex Figure Test)
SANS	: Negatif Belirtiler Değerlendirme Ölçeği (Scale for the Assessment of Negative Symptoms)
SS	: Standart Sapma
UKU	: Udvalg for Kliniske Undersogelser
WMS-R	: Wechsler Memory Scale –Revised

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Glutamat Reseptörleri	7
Şekil 2.2. L-Arjinin'in Memeli Hücrelerinde Metabolizması	15
Şekil 4.1. Hasta Seçimi	18
Şekil 4.2. Çalışma Düzeni	19
Şekil 5.1. Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği Toplam Puanlarında Haftalara Göre Değişim	32
Şekil 5.2. Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği Pozitif Alt Ölçeği Puanlarında Haftalara Göre Değişim	33
Şekil 5.3. Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği Negatif Alt Ölçeği Puanlarında Haftalara Göre Değişim	34
Şekil 5.4. Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği Genel Psikopatoloji Alt Ölçeği Puanlarında Haftalara Göre Değişim	35
Şekil 5.5. Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği Depresyon Kümesi Puanlarında Haftalara Göre Değişim	36
Şekil 5.6. Klinik Genel İzlenim Ölçeği Puanlarında Haftalara Göre Değişim	38
Şekil 5.7. Calgary Şizofrenide Depresyon Ölçeği Puanlarındaki Haftalara Göre Değişim	39
Şekil 5.8. Tedavi Gruplarında Haftalara Göre UKU Yan Etki Değerlendirme Ölçeği Yan Etki Sayılarındaki Değişim	48
Şekil 5.9. Tedavi Gruplarında L-Arjinin Düzeylerinde Haftalara Göre Değişim	50

TABLolar DİZİNİ

Tablo 4.1. Klinik ve Laboratuvar Değerlendirmeler	20
Tablo 5.1. Çalışmaya Katılan Hastaların Sosyodemografik ve Klinik zellikleri	29
Tablo 5.2. Çalışmaya Katılan Hastaların Sosyodemografik ve Klinik zelliklerine Göre Tedavi Gruplarına Dağılımı	30
Tablo 5.3. Tedavi Gruplarında Pozitif ve Negatif Sendrom leği Puanları	31
Tablo 5.4. Tedavi Gruplarında Klinik Genel İzlenim leği ve Calgary şizofrenide Depresyon leği Puanları	37
Tablo 5.5. Tedavi Gruplarında Nöropsikolojik Test Puanları	40-43
Tablo 5.6. Tedavi Gruplarında UKU Yan Etki Değerlendirme leği-Yan Etki Sayısı	46
Tablo 5.7. Tedavi Gruplarında alışmanın Başlangıcı ve Sonundaki Vücut Ağırlığı ve Laboratuvar Değerleri	47
Tablo 5.8. Tedavi Gruplarında L-Arjinin Düzeyleri	49

1. GİRİŞ

1.1. Konunun Önemi ve Kapsamı

Şizofreni toplumsal, mesleki ve bireysel işlevselliğin önemli derecede düşmesine neden olan karmaşık bir sendromdur. Şizofreni bireyin kendisi kadar yakın akrabalar, bakım verenler ve toplum için de yük oluşturmaktadır. Rahatsızlık çok defa özgül olmayan ve tedavi gerektiren prodrom belirtileriyle başlayıp aşikar psikotik belirtilerin görüldüğü devreye ilerlemektedir. Rahatsızlığın ilerlemesinin kortikal gri cevherde kayıplarla birlikte olduğuna ilişkin kanıtlar vardır. Bu gözlem tedavisiz geçen sürenin uzun olmasının hastalığın kötü seyriyle ilişki olduğu bulgusunu açıklar (Jarskog ve Lieberman, 2006). Bu sebeple hastalığın etkili olarak tedavi edilmesinin hastalık seyrini değiştirebileceği, bireysel ve toplumsal işlevselliği olumlu yönde etkileyeceği düşünülmektedir (Marshall ve ark., 2005; Jarskog ve Lieberman, 2006).

Şizofreni tedavisindeki en önemli zorluklar hastanın hastalığını kabul etmemesi, doktora geç başvurması ve yan etkiler nedeniyle tedaviye uyum sağlamakta zorlanmasıdır. İlk rahatsızlık dönemindeki hastaların yaklaşık olarak %50'si 6 ay içinde tedaviyi bırakmakta, bu hastalarda nüks 5 kat artmaktadır (Robinson ve ark., 1999).

Hâlihazırda kullanılan antipsikotik ilaçlar pozitif psikotik belirtileri tedavi edebilirken, işlevselliği azaltan ve yeti yitimine neden olan negatif ve bilişsel belirtiler üzerindeki etkileri sınırlıdır. Şizofreni hastalarının 1/5 ila 1/3'ü antipsikotik tedaviden düşük oranda fayda görmektedir (Conley ve Buchanan, 1997). Tedaviye dirençli şizofrenide genellikle ağır rahatsızlık belirtileri görülmekte, fazla sayıda ve uzun süreli hastane yatışları ve tedavi maliyetinin yüksekliği nedeniyle süregen bir halk sağlığı sorunu oluşmaktadır (McGlashan, 1988; Revicki ve ark., 1990). Antipsikotik tedaviye yeterli yanıt vermeyen şizofreni hastalarında klozapin dışında etkili bir seçenek yoktur; bu ilaç etkili olduğu durumlarda bile bazen yan etkileri nedeniyle kullanılamamaktadır (Geddes ve ark., 2000; Meltzer, 2012). Şizofrenide hastalık belirtilerinin tedavisi, hastalığın süregenleşmesinin ve yeti kaybının önlenmesi için yeni ve etkili psikofarmakolojik tedavilere ihtiyaç olduğu açıktır.

Bu tez çalışması şizofreni tedavisinde karşılaşılan üç temel sorundan hareketle gerçekleştirilmiştir:

1-Şizofreni tedavisinde kullanılan ilaçlar etkinlik ve emniyet açısından yeterli değildir. Mevcut tedaviler kısmen etkili olmakta ve yan etkilerinden dolayı birçok hasta ilaç kullanmak istememektedir.

2-Hastaların önemli bir bölümü birden çok antipsikotik ilacı birlikte kullanmakta veya belirtilerin kontrol altına alınması için şizofreni için resmen onaylanmamış, başka yan etkileri olan ilaçlar kullanmaktadırlar.

3-Hâlihazırda antipsikotik tedaviyi güçlendirmek için kullanılan, yan etkisi olmayan ruhsatlandırılmış herhangi bir ilaç yoktur. Şizofreni tedavisinde ilaçların etkisini çok az yan etkiyle veya herhangi bir yan etkiye yol açmadan artıracak yardımcı tedavilere ihtiyaç bulunmaktadır.

Bu araştırmada şizofreni hastalarında kullanmakta oldukları antipsikotik ilaçların yararlılığını artıracak, etkili ve kabul edilebilir bir yardımcı ilaç adayının klinik etkisinin ve emniyetinin çalışılması planlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Şizofreni Tanımı

Şizofreni, düşünce, algı, duygulanım, davranış ve bilişsel işlevlerde önemli bozuklukların görüldüğü, hastanın mesleki ve toplumsal işlevselliğini bozan, genellikle gençlik çağında başlayan ruhsal bir hastalıktır.

2.2. Şizofreni Tanısı

Şizofreni birçok farklı ruhsal belirtinin bir araya gelmesi ile oluşan bir sendromdur. Hiçbir klinik belirti ve bulgu şizofreniye özgü değildir; şizofrenide görülen birçok belirti ve bulgu başka psikiyatrik ya da nörolojik hastalıklarda da görülebilir. Klinik uygulamada en sık DSM tanı ölçütleri kullanılmaktadır (Amerikan Psikiyatri Birliği- APA, 2013).

DSM-5 tanı ölçütleri:

A- Bir aylık sürenin önemli bir bölümünde aşağıdaki belirtilerden iki ya da daha fazlasının bulunması. Bu belirtilerden en az biri (1), (2) veya (3) olmalıdır.

1 - Sanrılar

2 - Varsanılar

3 - Dağınık konuşma

4 - İleri derecede dağınık ya da katatonik davranış

5 - Negatif belirtiler

B- Toplumsal/mesleki işlev bozukluğu

C-Süre: Belirtiler en az 6 ay süreyle devam eder. Bu 6 aylık süre, en az bir ay süreyle A tanı ölçütünü karşılayan belirtileri kapsamalıdır.

D-Şizoaffektif bozukluk ve psikotik belirtilerin eşlik ettiği depresif veya bipolar bozukluk dışlanmalıdır.

E-Bozukluk madde kullanımı ve genel tıbbi duruma bağlı değildir.

F-Otizm spektrum bozukluğu ya da diğer bir yaygın gelişimsel bozukluk öyküsü varsa, ancak en az bir ay süreyle belirgin sanrı ya da varsanılar ile şizofreni ek tanısı konabilir.

2.3. Epidemiyoloji

Şizofreni ciddi halk sağlığı problemlerinden biridir. Dünya Sağlık Örgütü'nün verilerine göre şizofrenin bir yıllık sıklığı binde 0,07 ila 0,14 arasında değişmektedir. Şizofreninin nokta yaygınlığı ise yüzde 0,06 ila 1,7 arasında bulunmuştur (Warner ve Girolamo, 1995). Şizofrenide erkek: kadın oranı yaklaşık 1,4:1 olarak saptanmıştır (Aleman ve ark., 2003, McGrath ve ark.,2004). Başlangıç yaşı erkek ve kadınlarda farklıdır; erkeklerde başlangıç yaşı genel olarak 15-25 yaşları arasında iken, kadınlarda 25-35 yaşları arasındadır (Jablensky, 1997). Hastalığın 10 yaşından önce ve 60 yaşından sonra başlaması nadirdir (Sadock ve Sadock, 2007).

2.4. Şizofrenide Biyokimyasal Faktörler

Şizofreni etiyopatogenezi henüz tam olarak aydınlatılamamış bir hastalıktır. Hastalığın fizyopatolojisi tek bir beyin bölgesi ya da nörotransmitter sistemiyle açıklanamamakta, birçok beyin bölgesi, nörotransmitter sistemleri ve bu sistemlerin birbirleriyle olan etkileşimi incelenmektedir. Son on yılda şizofreninin çevresel ve genetik faktörlere bağlı olarak nöron göçünün bozulmasıyla ortaya çıkan bir nörogelişimsel bozukluk olduğu varsayımı büyük ölçüde benimsenmiştir (Fatemi ve ark., 2000; Stefansson ve ark., 2008; Walsh ve ark., 2008).

Şizofrenide birçok nörotransmitter sisteminde değişiklikler olmaktadır. Mevcut tedaviler ve geliştirilmeye çalışılan yeni tedavi yaklaşımları nörotransmitter sistemlerini hedef almaktadır.

2.4.1. Şizofrenide Dopaminerjik Sistem

Şizofreni fizyopatolojisinde en eski varsayımlardan biri dopaminerjik aşırımın fazlalığıdır (Snyder ve ark.,1974; Carlsson ve ark., 2004). Kokain ve amfetamin gibi dopamin agonistlerinin psikotik belirtilere neden olması, antipsikotiklerin D2 dopamin reseptörlerini antagonize ederek etki göstermesi dopamin varsayımının ileri sürülmesine neden olmuştur (Seeman, 1987, 2006).

Dopaminerjik nöronlar ve projeksiyonları 4 ana sistemi içerir:

1-Mezolimbik dopamin yolu: Bu yol üzerindeki dopaminerjik aktivite artışı pozitif psikotik belirtilerden sorumlu olduğu düşünülmektedir.

2-Mezokortikal dopamin yolu: Bu yoldaki dopamin etkinliğinde azalmanın şizofreninin negatif ve bilişsel belirtilerinde rol oynayabileceği düşünülmektedir.

3-Nigrostriatal yol: Bu yol hareketleri kontrol eden ekstrapiramidal sistemin (EPS) bir parçasıdır. Bu yoldaki dopamin etkinliğinde azalma parkinsonizm, distoni ve akatizi gibi EPS bulgularına neden olmaktadır.

4-Tuberoinfundibuler yol: Tuberoinfundibüler nöronlar prolaktin (PRL) salıverilmesini inhibe etmektedir. Antipsikotiklerle bu yolda işleyişin bozulması PRL salıverilmesinde artışta yol açarak galaktore, empotans, jinekomasti gibi yan etkilere neden olmaktadır (Stahl, 2000; Leuner ve Müller, 2006).

Antipsikotikler mezolimbik dopaminerjik D2 reseptörlerinde antagonistik etki gösterir. Bu ilaçlar özellikle pozitif psikotik belirtiler üzerinde etkilidir, negatif ve bilişsel belirtiler üzerindeki etkileri zayıftır (Blyler ve Gold, 2000). Tipik antipsikotikler tedavi dozlarında striatumdaki D2 reseptörlerini de bloke ettiklerinden meydana gelen EPS yan etkileri bu ilaçların kullanımını zorlaştırmaktadır.

2.4.2. Şizofrenide Serotonerjik Sistem

Klozapin ve diğer atipik antipsikotik ilaçların hem serotonerjik hem de dopaminerjik reseptörlere olan ilgisi, serotoninin şizofrenide yeniden ilgi odağı olmasına neden olmuştur (Freedman ve ark., 1999). Yapılan postmortem çalışmalarda şizofreni hastalarında kortikal 5-HT_{2A} yoğunluğunda azalma, 5-HT_{1A} yoğunluğunda artma olduğu gösterilmiştir (Miyamoto ve ark., 2003; Veltman ve ark., 2010; Shin ve ark., 2011).

Atipik antipsikotik ilaçlar etkilerini 5HT_{2A} antagonizması, doğrudan veya dolaylı olarak 5HT_{1A} reseptörlerinin uyarılması ve D2 reseptörlerinde aşırımın azaltılması yoluyla gösterirler. Bu ilaçlarla tipik antipsikotik ilaçların kullanımını zorlaştıran önemli yan etkiler daha az görülmekle birlikte metabolik yan etkiler sık olarak görülmektedir. Metabolik yan etkiler şizofreni tedavisinde yeni önemli sorundur (Meltzer ve Massey, 2011).

2.4.3. Şizofrenide Noradrenerjik Sistem

Şizofreni hastalarının bir kısmında beyinde ve beyin omurilik sıvısında noradrenalinin arttığı, noradrenalinin dopamini düzenleyici etkisiyle dopaminerjik aktivitede artış olduğu bildirilmiştir (Stahl, 2000).

2.4.4. Şizofrenide Kolinergik Sistem

Bazı postmortem çalışmalarda şizofreni hastalarının beyinlerinde muskarinik asetilkolin reseptörlerinde, özellikle M1 alt tipinde azalma olduğu gösterilmiş, bu azalmanın bilişsel belirtilerden sorumlu olabileceği öne sürülmüştür (Readler ve ark., 2007).

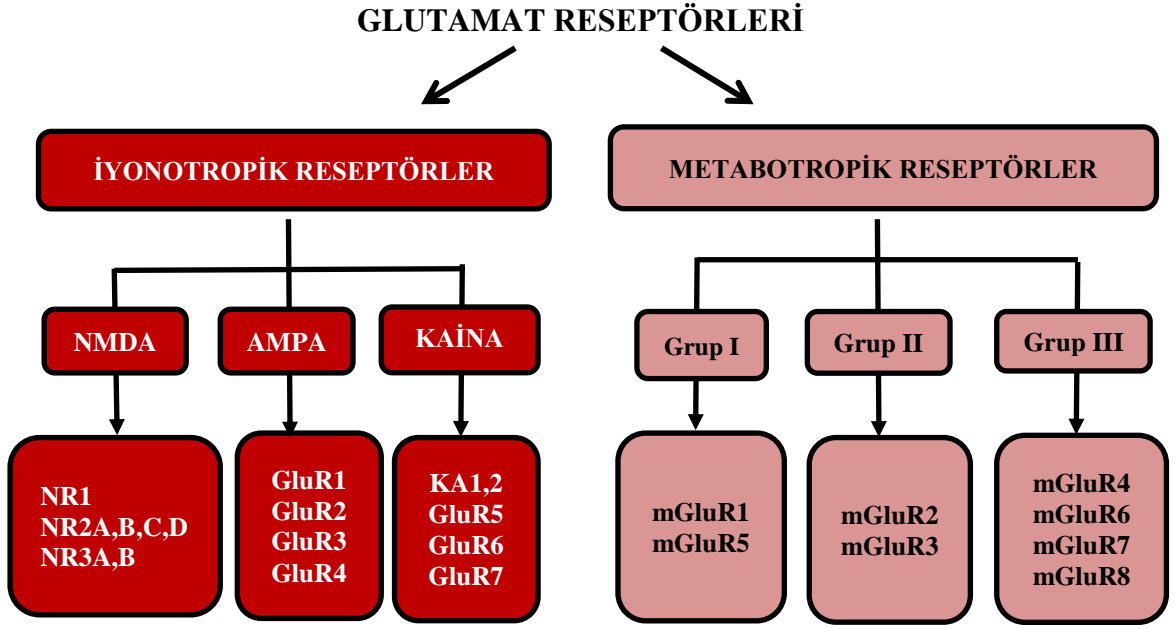
Muskarinik M2 ve M4 reseptörlerine kısmi agonist etkisi olan bir ilacın hem bilişsel belirtilerde etkili olması, hem de antipsikotik etki göstermesi muskarinik sistemin iyi bir tedavi hedefi olabileceğini düşündürmektedir. Son yıllarda muskarinik agonist etkisi olan ilaçlar şizofreni tedavisinde denenmeye başlanmıştır (Chan ve ark. 2008; McKinzie ve Bymaster, 2012).

2.4.5 Şizofrenide Gama Amino Butirik Asit (GABA) erjik Sistem

GABAerjik sinapslar beyindeki ana inhibitör sinapslardır. Şizofrenide GABAerjik aşırıdaki azalmanın eksitatör ve inhibitör aşırım arasındaki dengeyi eksitasyon lehine bozduğu ileri sürülmüştür. N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörlerinin uyarılması korteksteki GABAerjik ara nöronların etkinleşmesinden, GABA nöronları ise glutamaterjik nöronların inhibisyonundan sorumludur. Şizofreni hastalarında NMDA işlevindeki azalma, GABAerjik etkinlikte azalmaya, bu da glutamaterjik nöronların aşırı etkinleşmesine yol açabilir (Coyle, 2004).

2.4.6 Şizofrenide Glutamaterjik Sistem

Glutamat beynin başlıca eksitatör nörotransmitteridir. Etkisini ligand bağımlı iyon kanalları olan iyonotropik NMDA, α -amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazol propionik asit (AMPA) ve kainat reseptörleri ile ikinci haberci sistemleri (G proteini) kullanan metabotropik glutamat reseptörleri (mGluR) üzerinden göstermektedir (Bleakman ve Lodge, 1998; Yamakura ve Shimoji, 1999).



(Blackshaw ve ark., 2011'den değiştirilerek alınmıştır.)

Şekil 2.1. Glutamat Reseptörleri

Beyindeki nöronların %90'ı nörotransmitter olarak glutamayı kullanır ve sinapsların yaklaşık %80-90'ı glutamaterjiktir (Siegel ve Sanacora, 2012).

Şizofrenide glutamat varsayımını destekleyen ilk bulgular hastaların beyin omurilik sıvılarında glutamat miktarında azalma saptanmasıdır (Kim ve ark.,1980). Daha sonra glutamaterjik etkinliğin NMDA reseptör işlev bozukluğuna bağlı olarak azaldığı ileri sürülmüştür (Moghaddam, 2003). N-metil-D-aspartat reseptör antagonistleri dizolsipin (MK-801), fensiklidin (PCP) ve ketamin ile şizofrenide görülen pozitif, negatif ve bilişsel belirtilerin hayvan modellerinin oluşturulabilmesi, PCP kullanan şizofreni hastalarında pozitif belirtilerin kötüleşmesi glutamaterjik varsayımı desteklemektedir (Javitt ve Zukin, 1991; Moghaddam ve ark., 1997).

Laboratuvar deneylerinde sağlıklı gönüllülerde ketaminin subanestezik dozlarının şizofreni belirtilerine neden olduğu gözlemlenmektedir. Bazı yazarlar NMDA glutamat reseptör antagonistlerinin psikoz yapıcı etkilerinin NMDA reseptörleri dışındaki glutamat reseptörlerinin (örn. AMPA) aşırı uyarılmasına bağlı olduğunu ileri sürmektedir (Olney ve Farber, 1995; Moghaddam ve ark., 1997).

Şizofreninin pozitif ve negatif belirtilerinin yanı sıra NMDA antagonistleri ile bilişsel belirtiler de gelişmektedir. Buna karşılık dopamin salıverilmesini artıran amfetamin sadece pozitif psikotik belirtilere neden olmaktadır (Javitt ve Zukin, 1991; Lahti ve ark., 1995).

Hayvan deneylerinde ventral tegmental alanda bazal glutamaterjik etkinliğin seçici AMPA/kainat antagonistleriyle bloke edilmesinin nucleus accumbens'te dopamin salıverilmesini artırdığı, buna karşılık prefrontal kortekste belirgin biçimde azalttığı gösterilmiştir (Takahata ve Moghaddam, 2000). Bu gözlemler şizofrenide glutamat etkinliğinde azalmanın bir yandan mezokortikal dopaminerjik etkinlikte azalma ve bilişsel belirtilere yol açarken diğer yandan mezolimbik etkinlikte artma yoluyla psikotik belirtilere neden olduğunu telkin etmektedir (Javitt ve Laruelle, 2006).

Şizofreni hastalarında primer işitme merkeziyle ilişkili bir uyarılmış potansiyel olan uyumsuzluk negatifliği yanıtında azalma saptanmaktadır (Shelley ve ark., 1991). Bu potansiyelin maymunlarda NMDA kanal akımıyla oluştuğu gösterilmiştir (Javitt ve ark., 1996). Yine şizofreni hastalarında postmortem çalışmalarda parvalbümin ara nöronlarında NMDA reseptör 2A (NR2A) alt biriminde azalma tespit edilmesi NMDA reseptörlerinde işlev azalması varsayımını desteklemektedir (Woo ve ark., 2004).

İşlevsel beyin görüntülemesi çalışmalarında da şizofreni hastalarında frontal kortikal alanlarda glutamat reseptörlerinde artma, prefrontal ve hipokampal alanlarda glutamaterjik aktivitede azalma olduğu saptanmıştır (van Elst ve ark., 2005; Gozzi ve ark., 2008).

Bazı yazarlar şizofrenide dopaminerjik işlev bozukluğunun yukarıda tartışılan glutamaterjik bozukluğa ikincil gelişmiş olduğu kanısındadır (Tuominen ve ark., 2005; Lisman ve ark., 2008).

Özet olarak, gerek klinik öncesi çalışmalar, gerekse ilaç ve görüntüleme çalışmaları beyinde birçok nörotransmitter sisteminin şizofreninin etiyopatogenezinde rol aldığına işaret etmektedir. Biyokimyasal mekanizmaların daha iyi anlaşılması bu transmitter sistemlerini hedef alan daha etkili farmakolojik ajanların geliştirilmesine yol açacağı gibi yeni ilaçların bulunması hastalığın fizyopatolojisinin daha iyi anlaşılmasına katkıda bulunacaktır.

2.5. Şizofrenide Antipsikotik Tedavi

Antipsikotik ilaçların şizofreni tedavisinde kullanılması 1950'lerde klorpromazinin keşfi ile başlamıştır. Delay ve Deniker ilk olarak düzenli biçimde klorpromazini kullanarak ilacın antipsikotik etkisini göstermişlerdir. 1952'de klorpromazin'in klinik kullanıma girmesiyle modern psikofarmakoloji çağı başlamıştır (López-Muñoz ve ark., 2005). 1960'dan sonra dopamin D2 reseptör blokörü olan diğer antipsikotik ilaçların geliştirilmesi, bu ilaçların daha yaygın olarak kullanılmasına yol açmıştır.

Şizofreni tedavisinde değişik ülkelerde şimdiye kadar 11 farklı kimyasal sınıftan 30'dan fazla ilaç geliştirilmiştir (Ban, 2004). Bu ilaçlar birinci kuşak (tipik) ya da ikinci kuşak (atipik) antipsikotikler olarak adlandırılmaktadır. Birinci kuşak antipsikotik ilaçların etki mekanizmaları birbirine benzer; etki güçleri mezolimbik dopaminerjik D2 reseptörlerini bloke etmeleriyle orantılıdır. D2 reseptörlerinin bloke edilmesi ekstrapiramidal yan etkiler, irade kaybı ve anhedoni gibi önemli yan etkilere neden olmaktadır. PET çalışmaları antipsikotik ilaçların tedavi edici dozlarda striatal dopamin D2 reseptörlerinde %65-70 doluluk oranına ulaştığını, bu oranın %80'nin üzerine çıkmasının EPS yan etki oluşma riskini önemli derecede artırdığını göstermektedir (Remington ve Kapur, 1999).

İkinci kuşak antipsikotik ilaçlar, dopamin ve serotonin sistemlerinin her ikisi üzerinde de etkilidir. Yüksek 5HT_{2A}/D2 antagonizması oranı ve D2 reseptörleri ile tipik antipsikotiklerden farklı biçimde etkileşmeleri atipik tanımlamasını belirleyen önemli özellikleridir (Meltzer ve ark., 1989; Anıl Yağcıoğlu, 2007). Serotonin'in dopamin etkinliğini düzenleyici etkisi her dopaminerjik yol için farklıdır. 5HT_{2A} antagonizması mezolimbik yolda D2 blokajını kaldıracak güçte olmadığı için antipsikotik etki korunmakta, buna karşılık nigrostriatal yolda D2 reseptör antagonizmasını inhibe ederek EPS yan etkilerini azaltmaktadır. Aynı şekilde 5HT_{2A} antagonizmasının mezokortikal yolda D2 antagonizmasını inhibe ederek bilişsel ve negatif belirtilerde kısmi düzelme sağlayacağı veya en azından ikincil negatif belirtilere yol açmayacağı ümit edilmiştir. Başlangıçtaki olumlu yayınların aksine sonraki sistematik gözden geçirme çalışmaları ve meta-analizlerde klozapin dışındaki atipik antipsikotiklerin tipik ilaçlara üstün olmadığı; negatif belirtiler,

bilişsel belirtiler üzerinde özgül bir etkilerinin olmadığı bulunmuştur (Melnik ve ark., 2010; Souza ve ark., 2013; Fakra ve Azorin, 2012; Meltzer, 2013). Tipik antipsikotiklere göre daha etkili olan klozapin agranülositoz, metabolik yan etkiler ve miyokardit gibi yan etkilere neden olmakla birlikte iki büyük epidemiyolojik çalışmada esas olarak intihar riskini azalttığı için ölüm oranlarının en düşük olduğu antipsikotik olarak saptanmıştır (Meltzer, 2012).

Atipik antipsikotiklerin kilo artışı, dislipidemi, yağ dokusunda artma, glukoz homeostazisinin bozulması, insülin ve leptine direnç, tip 2 diabetes mellitus ve metabolik sendrom gibi önemli hastalık ve ölüm nedeni olan metabolik yan etkilerinin gözlenmesi atipik antipsikotik ilaçlarla ilgili ilk yıllardaki heyecanı azaltmıştır (Rojas ve ark., 2009; Coccarello ve ark., 2010; Teff ve ark., 2013).

Dopamin ve dopamin/serotonin antagonistlerinin şizofreni belirtilerinin tamamamında etkili olmaması hastalığın fizyopatolojisinde başka nöronal sistemlerin de yer alıyor olabileceğine işaret etmektedir. Diğer taraftan mevcut antipsikotikler ile meydana gelen yan etkiler nedeniyle daha iyi tolere edilebilen zararı düşük ilaçlar geliştirilme gerekliliği ortaya çıkmaktadır.

2.6. Şizofreni Tedavisinde Yeni Yaklaşımlar

Şizofrenide daha iyi tolere edilebilen, hastalık belirtilerine daha etkili antipsikotik tedavi arayışı, hastalığın etiyolojisinde yer alan nöral mekanizmalara ilgiyi artırmış ve bu mekanizmaları hedef alan ekleme tedavilerine yol açmıştır.

Dopamin ve serotonin sistemleri üzerinden etkili olan ilaçların pozitif psikotik belirtilere etkili olduğu, negatif belirtiler ile dikkat, çalışma belleği ve yürütücü işlevlerde belirgin bir etkisinin olmadığı bilinmektedir (Goff ve ark., 2011). Gündelik işlevlerin yürütülmesi ve hastalığın uzun vadeli gidişinin önemli belirleyicisi olan bilişsel bozukluklar ilk psikoz döneminden itibaren gözlenmektedir (Erlenmeyer-Kimling, 2000).

Glutamatın şizofreninin hem etiyolojisinde hem de fizyopatolojisinde yer aldığına ilişkin kanıtlar ilgili bölümde tartışılmıştı. Glutamat sinapsları çok sayıda presinaptik, postsinaptik ve düzenleyici proteinleri içerdiğinden yeni ilaçlar için zengin bir tedavi hedefi oluşturmaktadır (Moghaddam, 2003; Marek ve ark., 2010).

N-metil-D-aspartat reseptörlerinin doğrudan uyarılması nörotoksositeye yol açacağından şizofrenide var olduğu kabul edilen NMDA işlev azlığını düzeltmeye dönük ilk çalışmalar NMDA reseptörlerinin üzerindeki glisin bölgelerine odaklanmıştır. Şizofreni hastalarında NMDA reseptör aktivitesinin artırılmasına dönük D-sikloserin, glisin ve D-serin gibi glisin agonistlerinin mevcut antipsikotik tedavilere eklenmesi şeklinde yapılan plasebo kontrollü çalışmaların çoğunda negatif belirtilerin azaldığı bildirilmektedir (Coyle ve Tsai, 2004). Psikotik belirtiler ve negatif belirtiler üzerinde olumlu etki bildiren çalışmaların yanı sıra bu ilaçlarla yapılan eklemeye tedavilerinin negatif belirtiler üzerinde belirgin bir etkisi olmadığını, öğrenme ve bellekle ilgili işlevlerde kötüleşmeye yol açtığını bildiren çalışmalar da vardır (Goff ve ark., 1999, 2005; Tuominen ve ark., 2005). Bu alanda yapılmış en kapsamlı çalışma olan Şizofrenide Bilişsel ve Negatif Belirtiler Çalışması'nda (CONSIST -The Cognitive and Negative Symptoms in Schizophrenia Trial) glisin ve D-sikloserin'in şizofreninin bilişsel ve negatif belirtileri üzerinde plasebodan farklı etki göstermediği bulunmuştur (Buchanan ve ark., 2007).

Endojen glisin transport inhibitörü olan sarkozin ile yapılan bir eklemeye çalışmasında risperidon ile tedavi edilen şizofreni hastalarında pozitif negatif, bilişsel ve genel psikopatoloji alanlarında düzelmeye saptanırken (Tsai ve ark., 2004), başka bir çalışmada klozapin tedavisine sarkozin eklenmesinin herhangi bir etkisinin olmadığı bildirilmiştir (Lane ve ark., 2006).

Presinaptik sinir terminallerinden glutamat salıverilmesini azaltan grup II mGluR (mGlu2 ve mGlu3) agonistlerinin şizofreni tedavisinde yararlı olabileceği bildirilmiştir (Krystal ve ark., 2005). Şayet psikotik belirtiler artmış glutamat salıverilmesiyle ilişkiliyse, glutamat salıverilmesini azaltan ajanlar şizofreni tedavisinde yararlı olacaktır. Voltaja bağımlı Na⁺ kanallarını bloke etmek suretiyle presinaptik glutamat salıverilmesini inhibe eden lamotrijin (LTG) veya türevlerinin antipsikotik etkilerinin olması ve hastalığın ilerlemesini yavaşlatmaları beklenir. Klozapine tam cevap vermeyen hastalarda tedaviye lamotrijin eklenmesinin 2 haftada Kısa Psikiyatrik Değerlendirme Ölçeği (BPRS) puanlarında düzelmeye yol açtığı bildirilmekle birlikte (Dursun ve Deakin, 2001) yakın dönemde yapılan iki meta-analizde LTG ile klozapin güçlendirmesinin psikopatoloji ve genel işlev düzeyleri bakımından plaseboya üstün olmadığı bulunmuştur (Sommer ve ark., 2011;

Porcelli ve ark., 2012). Vayisoğlu ve arkadaşlarının (2013) çok yakın tarihte yayımlanan çalışmalarında da LTG tedaviye dirençli şizofreni hastalarında plaseboya üstün bulunmamıştır.

Son zamanlarda NMDA reseptörlerinden sonraki hücre içi biyokimyasal yolların (NMDA-nitrik oksit (NO)- siklik guanozin monofosfat yolu (cGMP)) hedef alınan tedavilerin şizofrenide en az yan etkiyle etkili olabileceğine ve hastaların bu tedavileri mevcut antipsikotikten daha iyi kabul edilebileceğine dair görüşleri sürülmüştür (Goff ve ark.,2009; MacKay ve ark., 2010).

Nitrik oksit sentaz (NOS) enzimi ile L-arjinin substrat olarak kullanılarak sentezlenen NO, labil ve çok kısa ömürlü (6-10 sn) bir serbest radikal gazdır. Üç izoformu vardır: Endotelyal NOS (eNOS) damar genişlemesinden, indüklenebilir formu (iNOS) makrofajların iltihaba cevabından ve nöronal formu (nNOS) sinir hücreleri arasındaki iletimden sorumludur (Snyder ve Brecht, 1992). Nitrik oksitin merkezi sinir sisteminde nöromodülatör etkisinin yanı sıra sitoprotektif ve sitotoksik etkileri de vardır (Bernstein ve ark., 2005). Nitrik oksit, nöron gelişimi sırasında hücrelerin olgunlaşması ve yeni sinaps oluşumunda baskın bir rol oynadığından, NO sistemindeki bozukluk şizofreninin nörogelişimsel modeli bakımından önemli olabilir (Downen ve ark., 1999; Gibbs, 2003).

Nitrik oksit lipofilik çözünen bir gaz olduğundan hücre zarlarını kolayca geçerek komşu nöronlarda ikinci haberci cGMP yapımını artırır. Hayvan modellerinde NO vericileriyle yapılan çalışmalar katekolaminler, asetilkolin, eksitatör ve inhibitör amino asitler dahil birçok nörotransmitterin salıverilmesinin ve geri alınımının NO tarafından düzenlendiğini telkin etmektedir (Dhami ve ark., 2013). Nitrik oksit, NMDA glutamat reseptör kompleksinde glutamat sinyalinde ikinci haberci olarak görev almaktadır.

Klinik öncesi çalışmalar farmakolojik şizofreni modellerinde NO rolünü anlamak bakımından yararlıdır. Nitrik oksit vericileri ve nNOS inhibitörleri ile yapılan çalışmalar NO'nun PCP ile meydana getirilen psikozdaki rolüne işaret etmektedir. Sodyum nitroprussid ve molsidomid gibi NO vericileri, PCP ile oluşturulan lokomotor belirtileri azaltmakta ve bilişsel kusurları düzeltmekte buna karşılık nNOS'un bloke edilerek NO yapımının azaltılması lokomotor etkileri kuvvetlendirmektedir (Noda ve ark.,1995; Bujas-Bobanovic ve ark., 1998, 2000). Bu

nedenle PCP'nin NO düzeylerini düşürmesi, NO düzeyinin yükseltilmesinin ise bu etkiyi geri çevirmesi beklenir. nNOS geni silinmiş farelerde fensiklidinin etkisinin azalması, bu etki için sağlam nNOS enzimine ihtiyaç olduğunu göstermektedir (Bird ve ark., 2001).

Fensiklidinin NOS aktivitesini doğrudan inhibe ettiği ve NOS inhibitörü L-NAME ile sinerjistik etki gösterdiğini bildiren çalışmaların (Osawa ve Davila, 1993; Chetty ve ark., 1995) yanı sıra PCP verilen hayvanlarda kortekste NO düzeylerinin yükseldiği; NOS inhibitörlerinin şizofreni benzeri davranışları azalttığı, sosyal işlevler, bilgi işleme kusurları ve prepulse (önuyarı) inhibisyon bozukluğunu düzelttiği çalışmalar da vardır (Wiley ve ark., 1997; Pålsson ve ark., 2009, 2010; Klamer ve ark., 2004a, 2004b, 2005).

Hayvanlarda haloperidol ile NO düzeylerinde düşme görülmektedir (Iwahashi ve ark., 1996; Hu ve ark., 1996; Nel ve Harvey, 2003). Atipik antipsikotiklerin nNOS seviyelerini etkilememesine rağmen, plazmada NO metabolitlerini yükselttiği bildirilmiştir (Tarazi ve ark., 2002). Atipik antipsikotiklerin hayvan deneylerinde haloperidol ile meydana gelen NOS etkinliğinin baskılanmasını kısmen düzelttiği bilindiğinden, antipsikotiklerin tedavi edici etkisinin NO düzeylerinde düşme ile ilişkili olduğu söylenemez (Palacios ve ark., 1993; Black ve ark., 2002).

Postmortem çalışmalarda şizofreni hastalarının beyinlerinde NOS aktivitesi, NOS proteini ve mRNA'sını artmış veya azalmış bulunmuştur (Oliveria ve ark., 2008; Bernstein ve ark., 2011). Bulgular çalışmadan çalışmaya ve incelenen beyin bölgesine göre değişiklik göstermektedir. Bu çalışmaların tümü ilaç kullanmakta olan hastalarda yapıldığından saptanan değişikliklerin tedavi ile ilişkisi bilinmemektedir (Bernstein ve ark., 2011).

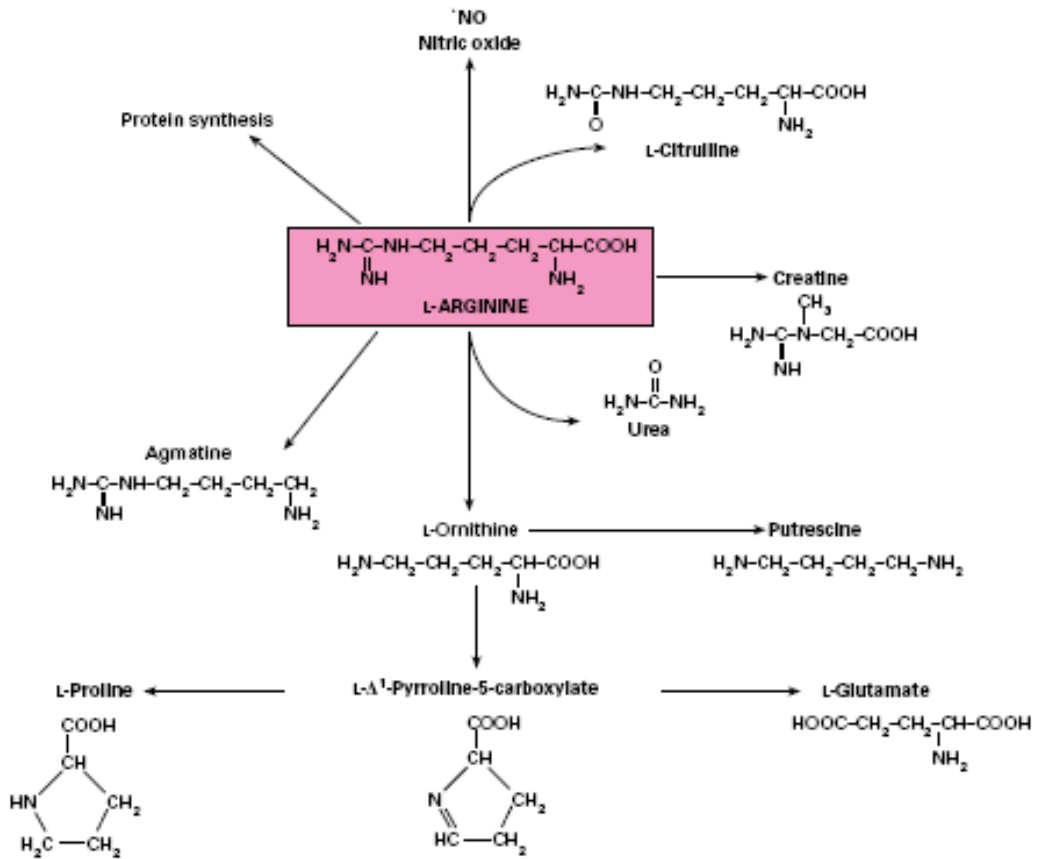
Şizofreni hastalarının plazma/serum ve beyin omurilik sıvılarında NO metabolizmasını yansıtan nitrat ve nitrit düzeylerinin, NOS aktivitesinin artmış olduğunu bildiren çalışmalar (Das ve ark., 1995,1996; Djordjević ve ark., 2010) yanında azalmış olduğunu bildiren çalışmalar (Srivastava ve ark., 2001; Suzuki ve ark., 2003; Lee ve Kim, 2008; Nakano ve ark., 2010) da bulunmaktadır. Yakın tarihlerde yayımlanan bir sistematik gözden geçirme ve meta-analizde şizofreni hastalarında plazma/serum NO düzeylerini farklı olmadığı ancak, antipsikotik tedavi

gören hastalar ayrı bir grup olarak incelendiğinde, tedavi gören hastalarda NO düzeylerinin yüksek bulunduğu bildirilmiştir (Maia-de-Oliveira ve ark., 2012).

Yukarıda tartışılan klinik öncesi, klinik ve postmortem bulgular çalışmalar arasındaki tutarsızlıklara rağmen şizofrenide glutamat-NO-cGMP yolunda bozukluk olduğunu telkin etmektedir. Şizofrenide NO sinyaline ilişkin tedavi hedefi NO metabolizmasını dengeye getirmektir. Nitrik oksit metabolizmasında artma veya azalma biçimindeki değişikliklerin hastalığın fizyopatolojisi ve tedavilerle ilişkisi açık değildir. Şizofreni heterojen bir hastalık olduğundan farklı belirti alanlarının NO sinyali ile ilişkisi de farklı olabilir. Bu çalışmada NO vericisi L-arjinin kullanılarak NO düzeylerinin yükseltilmesinin NMDA reseptör fizyopatolojisinin klinik belirtilerini düzeltip düzelmeyeceği sorusuna cevap aranacaktır.

2.7. L-Arjinin'in Yapısı ve Özellikleri

L-arjinin (2-amino-5-guanidino-pentanoik asit) koşullu esansiyel, diyetteki proteinlerin doğal yapı taşı olan proteinojenik bir aminoasittir. Protein metabolizmasındaki rolüne ek olarak kreatin sentezi, L-ornitin, L-glutamat ve poliaminlerin sentezi gibi birçok metabolik yolda da yer almaktadır. Önemli biyolojik yollarda L-arjinin NOS enzim ailesinin substratıdır.



Wu ve Morris, (Biochem.J.1998)'den alınmıştır.

Şekil 2.2. L-Arjinin'in Memeli Hücresinde Metabolizması

Proteinli gıdalarda L-arjinin miktarı %3-15 arasındadır (Silk ve ark., 1985). Soya proteini, yer fıstığı, ceviz ve balık L-arjinin'den zengin gıdalardır. Balıkta %7, yer fıstığında % 15 oranında bulunmaktadır (Souci ve ark., 1994). Baklagiller protein içeriği olarak L-arjinin'i %3-4 oranında içerir. Bu nedenle dünyada birçok bölgede beslenme alışkanlıklarının farklılığı nedeniyle L-arjinin plazma seviyeleri farklıdır. Genç erkeklerde 81.6 ± 7.3 mmol/L yaşlı erkeklerde 113 ± 19.8 mmol/L, genç kadınlarda 72.4 ± 6.7 mmol/L, yaşlı kadınlarda 88.0 ± 7.8 mmol/L'dir (Möller ve ark., 1983; Wu ve Morris, 1998).

Normal Batılı diyetlerde günlük ortalama 5 g L-arjinin yer almaktadır. Hemodiyaliz tedavisindeki son dönem böbrek yetmezliği dışında birçok hastalık durumunda dahi L-arjinin plazma düzeylerinde önemli bir azalma olmaz (Boger, 2007).

Hücre içi L-arjinin düzeyleri hücre dışı sıvılar ya da plazmadakinden daha yüksek seviyelerdedir (Bogle ve ark., 1995; Boger ve ark., 2000). Hücre dışındaki L-arjinin'in endotel hücreleri tarafından hızla alınıp NO sentezine katılması hücre dışında L-arjinin seviyelerinin daha düşük olmasını açıklar (Schmidt ve ark., 1988). Diyetle alınan L-arjinin ince barsaktan emilerek karaciğere taşınır, işaretli L-arjinin'in kullanıldığı birçok insan ve hayvan çalışmasında diyetle alınan L-arjinin'in önemli bir kısmının karaciğerde üre döngüsüne katıldığı, az miktarda karaciğerden geçerek NO sentezi için substrat olarak kullanıldığı gösterilmiştir (Castillo ve ark., 1993; Boger ve ark., 2004).

L-arjinin'in takviyesinin insan fizyolojisi üzerine etkilerinin karmaşık ve doza bağımlı olduğu görülmektedir. 3-8 g/gün dozlarında L-arjinin'in güvenli olduğu ve akut farmakolojik etkilere neden olmadığı bilinmektedir (Boger, 2007).

3. AMAÇ

3.1. Araştırmanın Amacı ve Önemi

Şizofrenide mutad tedaviye L-arjinin eklenmesinin pozitif, negatif, depresif belirtiler ve bilişsel işlevler üzerinde etkisini ve antipsikotik tedavinin yararını artırıp artırmadığını belirlemektir.

3.2. Araştırmanın Soruları

Hastalarda 7 haftalık izlem süresince L-arjinin ve plasebo kullandıkları dönemde Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği puanları nasıl değişecektir?

Hastalarda 7 haftalık izlem süresince L-arjinin ve plasebo kullandıkları dönemde Klinik Genel İzlenim Ölçeği, Calgary Şizofrenide Depresyon Ölçeği ve nöropsikolojik test puanları nasıl değişim gösterecektir?

3.3 Araştırmanın Varsayımları

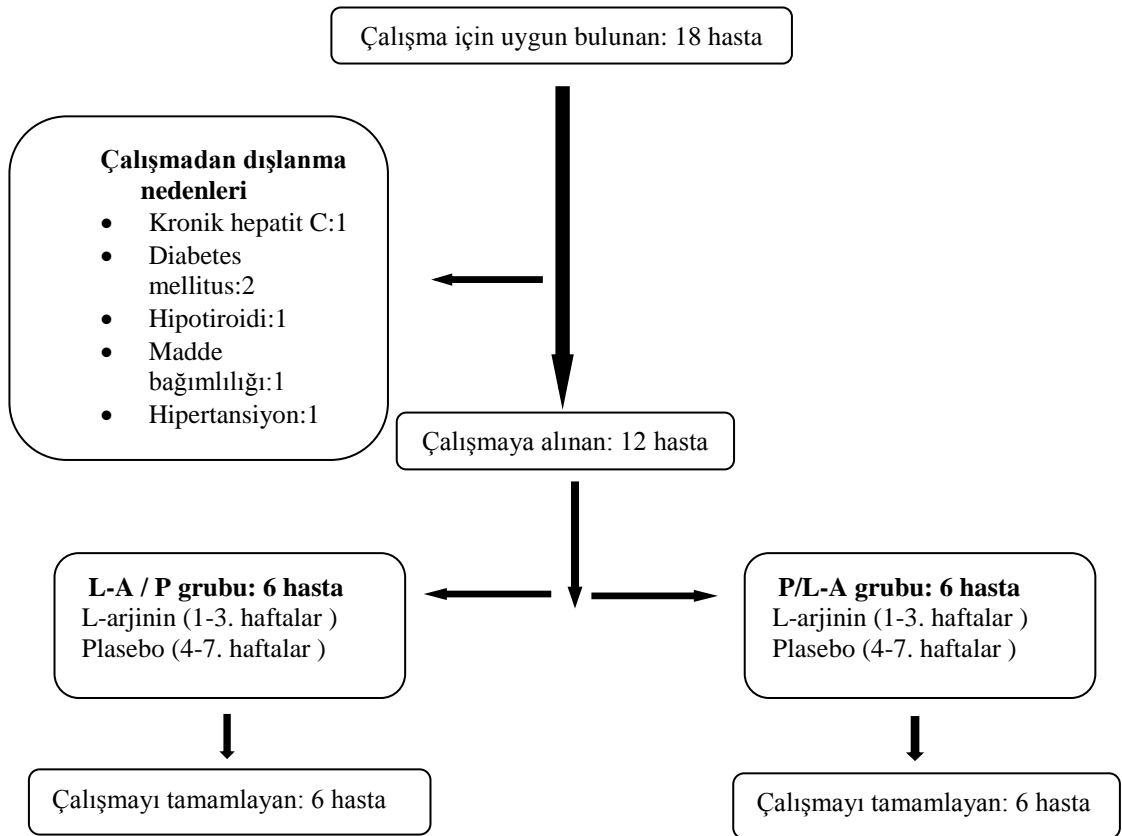
Hastaların Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği puanlarında L-arjinin kullandıkları dönemde düşme görülecektir.

Hastaların L-arjinin kullandıkları dönemde Klinik Genel İzlenim Ölçeği ve Calgary Şizofrenide Depresyon Ölçeği puanlarında düşme, nöropsikolojik test performanslarında artma görülecektir.

4. GEREÇ ve YÖNTEM

4.1. Araştırmanın Alanı ve Evreni

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi (HÜTF) Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Polikliniği'nde DSM-IV tanı ölçütlerine göre şizofreni veya şizoaffektif bozukluk tanılarıyla ayaktan tedavi edilen, çalışmaya alınma ölçütlerini karşılayan ve çalışmaya katılmayı kabul eden 18 hastada değerlendirme görüşmeleri yapılmıştır. On sekiz hastanın 5'i bedensel hastalıklar, 1'i alkol ve madde bağımlılığı sebebiyle çalışmadan dışlanmıştır. On iki hasta çalışmayı tamamlamıştır. LUT 10/72 kayıt numaralı araştırma 08.03.2011 tarihinde HÜTF Etik Danışma Kurulu tarafından onaylanmıştır. Hasta ve birinci derece yakınlarından bilgilendirilmiş onam alınmıştır.









Şekil 4.1. Hasta Seçimi

Şekil 4.1: L-A: L-Arjinin, P: Plasebo; L-A/P: Birinci tedavi L-Arjinin, ikinci tedavi plasebo; P/L-A: Birinci tedavi plasebo, ikinci tedavi L-Arjinin.

4.2. Araştırmanın Deseni

Bu çalışma şizofreni ya da şizoaffektif bozukluk tanısıyla tedavi gören hastalarda kullanmakta oldukları antipsikotik ilaçlara L- arjinin eklenmesinin klinik ve bilişsel belirtiler üzerindeki etkisinin incelendiği 7 hafta süreli, ileriye dönük, rastgele, çift kör, çapraz geçişli, plasebo kontrollü bir çalışmadır.

	1. Tedavi				2. Tedavi		
L-A / P grubu (n=6)							
P / L-A grubu (n=6)							
Haftalar	1	2	3	4	5	6	7

Şekil 4.2. Çalışma Düzeni

Şekil 4.2: L-A: L-Arjinin, P: Plasebo; L-A/P: Birinci tedavi L-Arjinin, ikinci tedavi plasebo; P/L-A: Birinci tedavi plasebo, ikinci tedavi L-Arjinin.

En az sekiz haftalık sabit dozda antipsikotik ilaç tedavisine kısmi yanıt veren süregiden pozitif belirtileri olan hastalar çalışmaya alınmıştır. Araştırmacı, çalışma sonuna kadar tedaviye kör kalmıştır. Hastaların 6'sı Şekil 4.2'de görüldüğü üzere tedavinin ilk 3 haftasında (1.tedavi dönemi) L-arjinin, diğer 6'sı plasebo kullanmış, 5 günlük ilaçsız dönemin arkasından ikinci 3 haftalık dönemde (2.tedavi dönemi) başlangıçta L-arjinin alan grup plasebo, plasebo alan grup L-arjinin tedavisine geçirilmiştir. L-arjinin dozu kardiyoloji çalışmalarında etkili ve emniyetli olduğu gösterilen 6 g/gün olarak belirlenmiştir (Boger, 2007).

Hastalarda tedavi etkinliğine yönelik olarak psikopatoloji, bilişsel işlevler ve hastalık şiddetinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Bu amaç için Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (PANSS), Klinik Genel İzlenim Ölçeği (CGI), Calgary Şizofrenide Depresyon Ölçeği (CDSS) ve nöropsikolojik testler (Sözel Akıcılık Testleri, Rey İşitsel-Sözel Öğrenme ve Bellek Testi, İşitsel Üçlü Sessiz Harf Sıralaması Testi,

Wechsler Bellek Görsel Reprodüksiyon Alt Testi, Rey-Osterrieth Karmaşık Şekil Testi, İz Sürme Testi, Sayı Dizisi Testi) uygulanmıştır (Tablo 4.1).

İlk görüşmede fizik muayene yapılmış, vital bulgulara bakılmıştır. Tedavi emniyeti için çalışmanın başlangıcında ve sonunda vücut ağırlığı ölçümleri, tam kan sayımı, karaciğer, böbrek ve tiroid fonksiyon testleri, lipitler, EKG ve elektrolitleri içeren laboratuvar testlerine bakılmış, 0, 21, 26 ve 47. günlerde Anormal İstemsiz Hareketler Ölçeği, UKU yan etki değerlendirme ölçeği verilmiş ve L-arjinin düzeyleri ölçülmüştür. Kadın hastalar için 0 ve 26. günlerde gebelik testi uygulanmıştır (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Klinik ve Laboratuvar Değerlendirmeler

	Başlangıç	21.gün	26.gün	47.gün
Tanı Değerlendirmesi	✓			
Laboratuvar Tetkikleri EKG, BKİ	✓			✓
PANSS	✓	✓	✓	✓
CGI	✓	✓	✓	✓
CDSS	✓	✓	✓	✓
AIMS	✓	✓	✓	✓
UKU	✓	✓	✓	✓
Nöropsikolojik Testler	✓	✓	✓	✓
Kadınlarda Gebelik Testi	✓		✓	

Tablo 4.1: EKG:Elektrokardiyogram, BKİ:Beden Kitle İndeksi, PANSS: Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği, CGI:Klinik Genel İzlenim Ölçeği, CDSS: Calgary Şizofrenide Depresyon Ölçeği AİMS: Anormal İstemsiz Hareketler Ölçeği UKU:Udvalg Udvalg for Kliniske Undersogelser.

Araştırmanın birincil sonlanma ölçümleri PANSS pozitif, negatif, genel psikopatoloji ve toplam puanlarındaki değişimi, ikincil sonlanma ölçümleri genel hastalık şiddeti, depresif belirtiler ve bilişsel işlevlerdeki değişim olarak belirlenmiştir.

4.3. Araştırmaya Katılan Hasta Grubunun Seçimi

4.3.1. Araştırmaya Alınma Ölçütleri

- 1- 18-65 yaşları arasında olmak
- 2- DSM-IV'e göre şizofreni ya da şizoaffektif bozukluk tanısı

- 3- Klinik Genel İzlenim Ölçeği'nde 4 ve üzerinde puan almak
- 4- Aydınlatılmış onam vermek
- 5- Ağızdan ilaç kullanabilmek
- 6- Çalışmaya başlamadan önceki 8 hafta süresince tedavide değişiklik yapılmamış olması
- 7- Rahatsızlık belirtilerinin çalışmanın herhangi bir döneminde hastanın çalışmada kalmasını zorlaştıracak derecede şiddetlenmemiş olması
- 8- Kendine ve çevresine zarar verme riski olmaması
- 9- Doğurgan kadın hastalarda çalışma süresince etkili korunma yöntemi kullanmayı ve gebelik testi yaptırmayı kabul etmek

4.3.2. Araştırmadan Dışlanma Ölçütleri:

- 1- Dahili hastalıklar (böbrek, karaciğer, kalp hastalıkları, diabetes mellitus, gut, astım, kanama bozuklukları, orak hücreli anemi, genital herpes enfeksiyonu, antitrombosit tedavi, yüksek veya düşük kan basıncı, diğer hastalıklar). Özellikle mevcut veya önceden geçirilmiş kalp hastalığı, miyokard enfarktüsü (MI) , EKG bozukluğu.
- 2- Gebelik veya çalışma süresi içinde gebe kalmayı planlama
- 3- Emzirme
- 4- L-arjinin'e tahammülsüzlük hikayesi
- 5- Önceki 4 hafta içinde ilaç tedavide önemli bir değişiklik yapılması
- 6- Son 3 ayda DSM-IV ölçütlerine göre madde kötüye kullanımı (nikotin veya kafein dışında) ya da bağımlılığı tanısı konması
- 7-L-arjinin kapsülünün içeriğinde yer alan maddelerden (jelatin kapsül, selüloz, magnezyum sitrat, magnezyum silikat) herhangi birine aşırı duyarlılık
- 8-Bitkisel ilaç kullanma (hipotansiyon riskini artırabileceği için)

Hastaların hastane dosyaları,

- Non steroid antiinflamatuvar ilaç kullanımı
- ACE inhibitörü veya potasyum tutucu diüretikler gibi potasyum seviyelerini değiştiren ilaç kullanımı

- Genital herpes enfeksiyonu için ilaç kullanımı (L-arjinin, lizinin etkisini azaltabileceği için) bakımından incelenmiştir.

4.4. Araştırmada Kullanılan Araçlar

4.4.1. İlaçlar

Hastaların tamamı en az 8 haftadır sabit dozda antipsikotik tedavi gören şizofreni ya da şizoaffektif bozukluğu olan hastalardır. Araştırmada ek olarak kullanılan araştırma ilaçları L-arjinin ve plasebodur.

L-arjinin preparatlarını temin etmek için Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Birimine başvurularak araştırma desteği alınmıştır. Piyasadan temin edilen L-arjinin kapsülleri ile aynı özelliklerde plasebo kapsülleri lisanslı bir ilaç üretim tesisinde standartlara uygun biçimde hazırlanmış, Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı'nda haftalık dozlar halinde şişelere yerleştirilmiştir. Rastgele plasebo ve L-arjinin kollarına ayrılan hastalar ilaçlarını haftalık olarak araştırmacıdan almışlardır.

4.4.2. Ölçekler

Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (Positive and Negative Syndrome Scale- PANSS)

Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği şizofreni hastalarında pozitif ve negatif belirtileri değerlendirmek üzere geliştirilmiştir (Kay ve ark., 1987). Yarı yapılandırılmış bir görüşme ölçeği olan PANSS 30 maddeden oluşmakta ve her madde 7 puan üzerinden şiddet değerlendirmesi içermektedir. Bu ölçek ile değerlendirilen 30 psikiyatrik belirtiden 7'si Pozitif Sendrom alt ölçeğine, 7'si Negatif Sendrom alt ölçeğine ve geri kalan 16'sı Genel Psikopatoloji alt ölçeğine aittir. Alt ölçek puanları veya PANSS toplam puanı ayrı olarak hesaplanmaktadır. Ölçek Türkçe'ye çevrilerek geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır (Kostakoğlu ve ark., 1999).

Daha sonraki çalışmalarda toplam puan ve alt ölçek puanlarına ek olarak PANSS Genel Psikopatoloji alt ölçeği G1 (Bedensel kaygı), G2 (Bunaltı), G3

(Suçluluk duyguları) ve G6 (depresyon) puanlarının toplamından oluşan PANSS-Depresyon Kümesi tanımlanmıştır (Kay ve ark.,1987; Tollefson ve ark.,1999)

Bu çalışmada psikopatoloji ve belirti şiddeti PANSS ile değerlendirilmiştir.

Klinik Genel İzlenim Ölçeği (Clinical Global Impression Scale -CGI)

Klinik çalışmalarda hastaların izlem sırasındaki olumlu ya da olumsuz değişimlerini değerlendirmek amacıyla geliştirilmiştir. Klinisyenin gözlemine göre hastalık şiddetini (1= normal/hasta değil, 2=sınır düzeyde hasta, 3=hafif düzeyde hasta, 4=orta düzeyde hasta, 5=belirgin hasta, 6=ağır hasta, 7= en ileri derecede hasta) 1-7 arasında puan vererek derecelendirdiği bir ölçektir (Beneke ve Rasmus 1992). Bu çalışmada izlem sırasında hastalarda görülen olumlu ya da olumsuz değişimi değerlendirmek için kullanılmıştır.

Calgary Şizofrenide Depresyon Ölçeği (CDSS)(Calgary Depression Scale for Schizophrenia)

Calgary Şizofrenide Depresyon Ölçeği şizofreni hastalarında depresyonun varlığı ve şiddetini ekstrapiramidal ve psikotik belirtilerden bağımsız olarak ölçmek ve ayırabilmek üzere geliştirilmiş, yarı yapılandırılmış bir ölçektir (Addington ve ark.,1990). Depresif duygudurum, umutsuzluk, değersizlik duygusu, suçlulukla ilgili alınma duyguları, patolojik suçluluk, sabah depresyonu, erken uyanma, öz kırım ve gözlenen depresyonu değerlendiren toplam 9 maddeden oluşmaktadır. Her bir maddeye 0-3 (0=yok, 1=hafif, 2=orta, 3=şiddetli) arasında puan verilerek toplam puan hesaplanmaktadır. Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır (Aydemir ve ark., 2000) Bu çalışmada hastalarda depresyon varlığı ve şiddetini değerlendirmek üzere kullanılmıştır.

UKU Yan Etki Değerlendirme Ölçeği (UKU Side Effect Rating Scale-UKU)

UKU (Udvalg for Kliniske Undersogelser-Klinik Araştırmalar Komitesi) Yan Etki Değerlendirme Ölçeği antipsikotik ilaç kullananlarda yan etkileri tarayabilmek için geliştirilmiştir (Lingjaerde ve ark., 1987). Ruhsal, nörolojik, otonomik ve diğer yan etkileri içeren ve 48 maddeden oluşan bir ölçektir. Hastada son 72 saatte mevcut

olan yan etkiler değerlendirilmekte ve belirtiler şiddetine göre 0-3 arasında puanlanmaktadır. Her madde 4 seçenekli olup '0' yan etki olmadığını, '3' ise şiddetli yan etki olduğunu belirtmektedir. Bu çalışmada tedavi emniyetini değerlendirmek için kullanılmıştır.

Anormal İstemsiz Hareketler Ölçeği (Abnormal Involuntary Movement Scale-AIMS)

Amerikan Ulusal Akıl Sağlığı Enstitüsü Psikofarmakoloji Araştırma Birimi tarafından 1976'da geliştirilmiş olan AIMS, antipsikotik tedavi alan hastalarda ortaya çıkan diskinezilerin derecesini ayrıntılı biçimde belirlemek amacıyla geliştirilmiştir. On iki maddeden oluşur. İlk 4 madde oro-fasiyal bölgedeki diskinezileri, 5-7. maddeler ekstremiteler ve gövde diskinezilerini, 9, 10. maddeler bu diskinezilerin şiddeti, beceri kaybına neden olup olmadığı ve hasta tarafından dile getirilen derecesini, 11 ve 12. maddeler ise diş protezi olup olmadığı ve diş proteziyle ilgili sorun yaşayıp yaşamadığı değerlendirir. Çoğu madde için 5 dereceli bir puanlama sistemi vardır. Bu çalışmada tedavi emniyetini değerlendirmek için kullanılmıştır.

4.4.3. Nöropsikolojik Test Bataryası

Dikkat, çalışma belleği, sözel öğrenme ve bellek, sözel akıcılık ve görsel öğrenmeyi içeren bilişsel işlevlerin değerlendirilmesi amacıyla uygulanması yaklaşık olarak 2 saat süren bir nöropsikolojik test bataryası oluşturulmuştur. Bu bataryada yer alan testler, Wechsler Bellek Ölçeği Görsel Reprodüksiyon Alt Testi, Sayı Dizisi Testi, Rey-Osterrieth Karmaşık Şekil Testi, Sözel Akıcılık Testleri, İz Sürme Testi (A ve B), İşitsel Üçlü Sessiz Harf Sıralaması Testi ve Rey İşitsel-Sözel Öğrenme ve Bellek Testi'dir.

Wechsler Bellek Ölçeği (Wechsler Memory Scale -WMS-R) Görsel Reprodüksiyon Alt Testi

Bu testler anlık ve kısa süreli görsel belleği değerlendirmeye yönelik olarak uygulanmaktadır (Wechsler, 1987). Deneğe ayrı kartlar üzerinde bulunan 4 şekil gösterilip, 10 saniye kadar gösterip aklında kadarıyla şekilleri çizmesini,

tamamladıktan kısa bir süre sonra da kartları kaldırarak çizimleri tekrarlaması istenir. Görsel uyarıların anlık ve geciktirilmiş hatırlanması değerlendirilir.

Sayı Dizisi Testi (Digit Span Test)

Wechsler tarafından 1974 yılında geliştirilmiştir. Sayı dizisi testi Wechsler bellek testinin bir alt testidir. Sayı dizisi, ileriye ve geriye doğru olmak üzere iki bölümden oluşur. ‘İleriye’ bölümü dikkati değerlendirir. ‘Geriye’ bölümü çalışma belleğini değerlendirir. Her ikisinde de deneğe birer saniye aralarla rastgele rakamlar, her denemede artan sayıda okunur. İleri’ye bölümü’nde, hastanın kendisine söylenen sayıları aynı sırayla tekrarlaması istenir. Geri’ye bölümü’nde ise, deneğin söylenen sayıları sondan başa doğru tekrarlaması istenir. Denek ardı ardına iki tanesini yapamadığında testin uygulanmasına son verilir. Her iki bölümün puanlaması aynı şekildedir. Her bir bölüm için alınabilecek en yüksek puan 7, tüm test için toplam 14 puandır.

Rey-Osterrieth Karmaşık Şekil Testi (Rey-Osterrieth Complex Figure - ROCFT)

Bu testin amacı planlama, organizasyon, kendini izleme ve görsel yapılandırmayı değerlendirmektir (Rey, 1941). Deneklerden önlerine konan karışık geometrik şekiller içeren karmaşık şekli çizmesi, çizim bittikten yaklaşık bir dakika sonra akıllarında kaldığı kadarıyla tekrar çizmesi istenir. 30 dakika sonra da çizdiği karmaşık şekil içinde bulunan ve bulunmayan 24 tane şekil gösterilerek hangilerinin çizdiği şekil içinde olduğu sorulur. Anlık hatırlama, tanıma ve doğru hatırlama puanları hesaplanır.

Sözel akıcılık Testleri (Verbal Fluency Tests)

Karmaşık dikkat işlevlerinin değerlendirilmesinde kullanılan bir testtir. Birinci bölümde verilen bir harfle başlayan kelimelerin kendiliğinden üretimi, ikinci bölümde ise hastaların kategori oluşturmaları değerlendirilir. Denekten bir dakika boyunca belli bir kategoriden önce hayvan isimleri, ardından bir dakika boyunca şahıs isimleri söylemesi, daha sonra yine aynı sürede bir hayvan ve bir şahıs ismi çiftleri (alternasyon listesi) söylemesi istenir. Değerlendirmede deneğin doğru

söylediği kelime sayısı ve tekrarlar dikkate alınır. Yaş ve eğitim durumuna göre puanlar hesaplanır.

İz Sürme Testi (Trail Making Test-TMT)

1944 yılında ABD ordusu psikologları tarafından geliştirilmiştir. Bu test dikkat, konsantrasyon, görsel-motor izleme, motor hız gibi değişik bilişsel işlevler hakkında bilgi veren bir testtir (Demakis, 2004). Denekten teste başlamadan önce 1'den 8'e kadar bir deneme yapılması istenir. Daha sonra teste geçilir. Testin A bölümünde, denekten numaralandırılmış ve gelişi güzel yerleştirilmiş daire içindeki rakamları 1'den 25'e kadar elini kaldırmadan çizgilerle birleştirmesi istenir. Daha sonra B bölümüne geçmeden yeni bir deneme yaptırılır ve B bölümüne geçilir. B bölümünde ise denekten aynı sayfa üzerinde yine daireler içerisinde rastgele yerleştirilmiş rakamları ve harfleri, bir rakam bir harf izleyecek şekilde birleştirmesi istenir (1'den A'ya, A'dan 2'ye, 2'den B'ye... gibi). Her iki bölüm için de ayrı ayrı süre tutulur. Uygulamaların tamamlandığı toplam süre ve uygulama sırasındaki hata sayılarına bakılır. İz Sürme Testi Türkçe'ye uyarlanmış ve geçerlilik çalışması yapılmıştır (Cangöz ve ark., 2007).

İşitsel Üçlü Sessiz Harf Sıralaması Testi (Auditory Consonant Trigram Test-ACT)

Bu test yetişkinlerde kısa süreli belleği, bölünmüş dikkati ve bilgi işleme kapasitesini değerlendirmektedir. Test toplam 20 maddeden oluşur. İlk beş maddede deneğe üç harf söylenir, ardından masaya vurulur ve masaya vurma sesini duyunca deneğin üç harfi tekrarlaması istenir. İzleyen 6-20. maddeler içinse üç harfin ardından 2 ya da 3 basamaklı bir sayı söylenir ve deneğin söylenen bu sayıdan geriye doğru birer birer sesli olarak sayması istenir. 3, 9 veya 18 saniyelik sürelerde denek saymaya devam eder ve süre bitiminde masaya vurulur. Denekten geriye sayılan sayıdan önce kendisine söylenmiş olan üç harfi sesli olarak tekrar etmesi istenir. Testi uygulayan kişi bekleme süresi içerisinde deneğin geriye doğru saydığını kontrol etmelidir. Değerlendirmede her dört gecikme süresi için (0, 3, 9, 18) ayrı ayrı olmak üzere doğru hatırlanan harf sayılarının toplamı hesaplanır. Toplam 20 denemenin

ardından toplam doğru hatırlanan harf sayısı hesaplanır. Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır (Anil ve ark., 2003).

Rey İşitsel-Sözel Öğrenme ve Bellek Testi (Rey Auditory Verbal Learning Test-RAVLT)

Bir kelime listesini öğrenmeye dayalı olan bu test Rey tarafından 1964 yılında geliştirilmiştir. Kısa süreli sözel belleğin değerlendirildiği ilk 15-20 dakikada anlık bellek, bilginin öğrenilmesi, kazanılması, akılda tutma ve geri çağırma gibi işlevler değerlendirilir. Otuz dakikalık aradan sonra değerlendirilen uzun süreli sözel bellekte ise hatırlama, geciktirilmiş serbest hatırlama ve geciktirilmiş tanıma yeteneği değerlendirilir. RAVLT, on beş kelimelik bir listeden deneğin aklında kalan kelimelerin puanlanması ile değerlendirilir. Bu test sırasında kelime listesi, her bir kelime bir saniye hızda okunacak şekilde toplam beş kere yüksek sesle okunur. Deneğe 15 kelimelik bir liste (A listesi) okunarak, her denemenin sonunda listede yer alan kelimeleri mümkün olduğunca çok sayıda hatırlayıp söylemesi istenir. Bu işlem 5 defa (A1, A2, A3, A4 ve A5 denemeleri) tekrarlanır. Daha sonra başka 15 kelime içeren ikinci bir liste (B listesi) okunarak B listesindeki kelimeleri tekrarlaması ve hemen arkasından A listesinden aklında kalan kelimeleri söylemesi istenir (A6 denemesi). Yaklaşık otuz dakika sonra kelimeler tekrar okunmadan katılımcıdan A listesinden aklında kalan kelimeleri söylemesi istenir (A7 denemesi) Bu denemede geciktirilmiş hatırlama değerlendirilmektedir. Daha sonra semantik ve fonemik açıdan birinci veya ikinci listedeki kelimelere benzer çeldirici kelimeler de içeren toplam 50 kelimedenden oluşan bir liste içinden hangi kelimelerin A, hangi kelimelerin B listesinden olduğunu tanıması beklenir (geciktirilmiş tanıma). Türkçe’de standardizasyon çalışması yapılmıştır (Genç-Açıkgöz ve Karakaş, 1996).

4.4.3. Klinik Laboratuvar Tetkikleri

Tam kan sayımı, böbrek fonksiyon testleri, karaciğer fonksiyon testleri, lipid profili, tiroid fonksiyon testleri ve elektrolitleri içeren laboratuvar testleri Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri Biyokimya Laboratuvarı’nda, serum L-arjinin kan düzeyleri hizmet alımı yolu ile özel bir laboratuvarda (Düzen Laboratuvarlar Grubu, Ankara) yaptırılmıştır.

4.4.4. İstatistiksel Analiz

Çalışmaya katılan hastaların verileri değerlendirmeye alınmıştır. İstatistiksel analizler SPSS for Windows Version 15.0 paket programında yapılmıştır. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde ile sayısal değişkenler ise ortalama±standart sapma ile özetlenmiştir. Her bir görüşmede gruplar arasındaki farklılık Mann-Whitney U testi ile incelenmiştir. Gruplar içinde görüşmeler arası farklılıklar ise Friedman testi ile değerlendirilmiş, fark bulunması durumunda ikili karşılaştırmalar Wilcoxon testi ile yapılmıştır. Anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak belirlenmiştir.

5. BULGULAR

5.1. Sosyodemografik Özellikler

Çalışmanın örneklemini toplam 12 hastadan oluşmaktadır. Bu hastaların 11'i şizofreni, 1'i ise şizoaffektif bozukluk tanısıyla ayaktan takip edilen hastalardır. Tüm grubun yaş ortalaması $29 \pm 5,9$ 'dur. L-A/P grubunda hastaların yaş ortalaması $32,5 \pm 5,0$, P/L-A grubunda $25,5 \pm 4,8$, hastalığın başlangıç yaşı LA/P grubunda $24 \pm 4,2$, P/L-A grubunda ise $17 \pm 2,9$ 'dur. Çalışmaya katılan hastaların 7'si (%58,3) erkek, 5'i (%41,7) kadındır. L-A/P grubunda kadın erkek oranı 2:4, P/L-A grubunda ise 3:3'tür. Hastaların 8'i (%66,6) herhangi bir işte çalışmamaktadır. Çalışmaya katılanların tamamı bekârdır. İki hasta ortaokul mezunu, 3'ü lise mezunu, 3'ü üniversite öğrencisi, 4'ü ise üniversite mezunudur. Çalışmaya katılan hastaların sosyodemografik, klinik özellikleri ve tedavi gruplarına dağılımı Tablo 5.1 ve Tablo 5.2'de verilmiştir.

Tablo 5.1. Çalışmaya Katılan Hastaların Sosyodemografik ve Klinik Özellikleri

Hasta	Yaş	Cinsiyet	Tanı (DSM-IV)	Medeni Durum	Eğitim	İş Durumu	Hastalık Başlangıç Yaşı	Antipsikotik Tedaviler
1	36	E	Şiz	B	Lisans	E	26	Klozapin
2	31	K	Şiz	B	Lise	ME	26	Klozapin+Aripiprazol
3	35	E	Şiz	B	Lisans üstü	E	22	Olanzapin
4	24	K	Şiz	B	Ortaokul	H	21	Risperdon
5	25	E	Şiz	B	Lisans	E	19	Paliperidon
6	22	E	Şiz	B	Öğrenci	H	17	Amisülpirid
7	38	E	Şiz	B	Lisans	H	30	Olanzapin
8	31	E	Şiz	B	Lise	E	18	Olanzapin
9	35	E	Şiz	B	Öğrenci	H	23	Klozapin+Prolisinsin+Klorpromazin
10	22	K	Şiz	B	Lise	H	19	Klozapin
11	25	K	ŞA	B	Öğrenci	H	15	Klozapin
12	24	K	Şiz	B	Ortaokul	H	14	Klozapin

Tablo 5.1: Şiz: Şizofreni, ŞA: Şizoaffektif Bozukluk, B: Bekar, E: Evet, H: Hayır, ME: Malulen Emekli.

Tablo 5.2. Çalışmaya Katılan Hastaların Sosyodemografik ve Klinik Özelliklerine Göre Tedavi Gruplarına Dağılımı

	L-A/P	P/L-A	p değeri
Sayı	6	6	
Yaş ort.± SS	32,5 ± 5,0	25,5 ± 4,8	0,07
Cinsiyet (K/E)	2/4	3/3	1,0
Medeni durum			1,0
Evli	0	0	
Bekar	6	6	
Boşanmış	0	0	
Eğitim			1,0
Ortaöğretim ve Lise	3	3	
Lisans ve üstü	3	3	
İş durumu			1,0
Çalışan	2	2	
Çalışmayan	4	4	
Tanı			1,0
Şizofreni	6	5	
Şizoaffektif bozukluk	0	1	
Başlangıç yaşı ort.±SS	24 ± 4,2	17 ± 2,9	0,03

Tablo 5.2: Ort: Ortalama, S.S: Standart Sapma, L-A: L-Arjinin, P: Plasebo; L-A/P: Birinci tedavi L-Arjinin, ikinci tedavi plasebo; P/L-A: Birinci tedavi plasebo, ikinci tedavi L-Arjinin.

5.2. Tedavi Etkisi

Çalışmaya katılan hastalar ile ilgili analizler aşağıda sunulmuştur.

5.2.1. Birincil Sonlanma Ölçümleri

5.2.1.1. Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği Puanlarının Tedavi Gruplarına Göre Değişimi

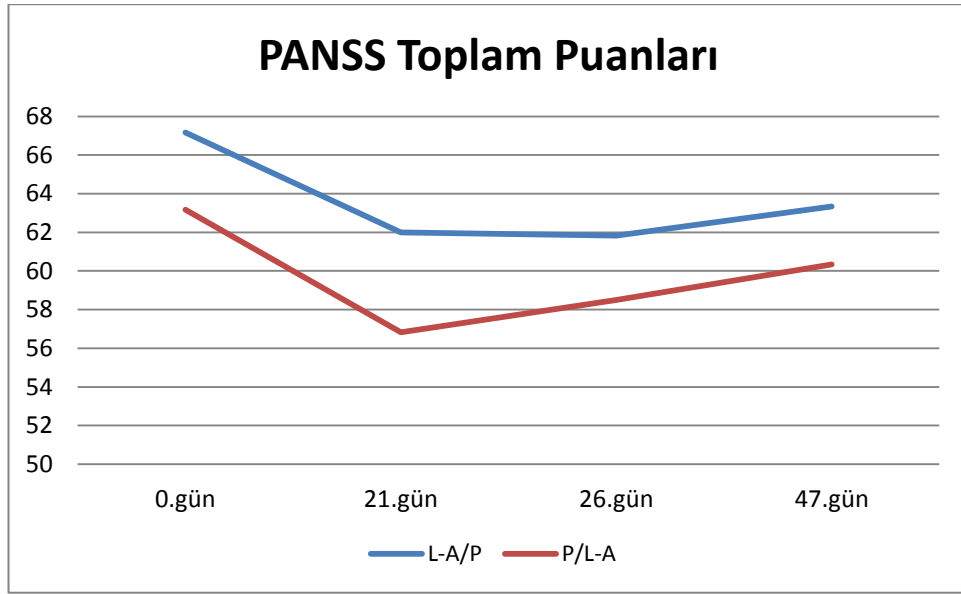
Çalışmaya katılan hastalarının tedavi gruplarına göre klinik değerlendirme puanları Tablo 5.3'te verilmiştir. Tablo 5.3'te yer alan PANSS toplam, pozitif, negatif, genel psikopatoloji alt ölçeği ve depresyon kümesi ile ilgili ölçümlerin L-A/P ve P/L-A gruplarında haftalara göre değişimi de şekillerle gösterilmiştir (Şekil 5.1, 5.2, 5.3, 5.4 ve 5.5). Hastalar ayrıca klozapin kullanıp kullanmadıklarına göre iki gruba ayrılarak aynı istatistiksel değerlendirmeler yeniden yapılmıştır.

Tablo 5.3. Tedavi Gruplarında Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği Puanları

		L-A/P		P/L-A		p değeri	
		Ortalama	S.S	Ortalama	S.S		
Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği							
Toplam	0.gün	67,2	14,9	0.gün	63,2	17,6	0,39
	21.gün	62,0	15,4	21.gün	56,8	18,4	0,39
	26.gün	62,0	16,3	26.gün	58,5	20,1	0,59
	47.gün	62,0	15,4	47.gün	60,3	17,2	0,70
	grup içi farklılık-p	0,68		0,10			
Pozitif	0.gün	16,8	5,0	0.gün	17,8	4,4	0,59
	21.gün	16,0	4,6	21.gün	15,3	4,9	0,70
	26.gün	16,2	5,7	26.gün	15,3	6,1	0,82
	47.gün	16,5	5,2	47.gün	16,5	5,5	0,94
	grup içi farklılık-p	0,37		0,09			
Negatif	0.gün	16,2	2,2	0.gün	16,5	5,2	1,00
	21.gün	16,2	4,3	21.gün	14,8	6,0	0,59
	26.gün	15,7	3,9	26.gün	15,5	5,5	0,82
	47.gün	17,0	4,4	47.gün	15,5	4,2	0,49
	grup içi farklılık-p	0,89		0,31			
Genel Psikopatoloji	0.gün	32,5	7,3	0.gün	30,5	8,7	0,59
	21.gün	29,8	7,4	21.gün	26,7	8,2	0,39
	26.gün	30,0	7,7	26.gün	27,7	8,9	0,70
	47.gün	29,8	7,3	47.gün	28,3	8,2	0,70
	grup içi farklılık-p	0,32		0,14			
Depresyon Kümesi (G1+G2+G3+G6)							
	0.gün	9,2	2,9	0.gün	7,7	1,9	0,31
	21.gün	8,8	3,5	21.gün	6,3	1,2	0,31
	26.gün	8,8	3,3	26.gün	7,2	1,9	0,31
	47.gün	7,5	3,4	47.gün	7,3	2,9	0,82
	grup içi farklılık-p	0,35		0,36			

Tablo 5.3: S.S: Standart sapma, L-A: L-Arjinin, P: Plasebo; L-A/P: Birinci tedavi L-Arjinin, ikinci tedavi plasebo; P/L-A: Birinci tedavi plasebo, ikinci tedavi L-Arjinin; Birinci tedavi 0-21. gün arası, ikinci tedavi 26-47.gün arası verilmiştir.

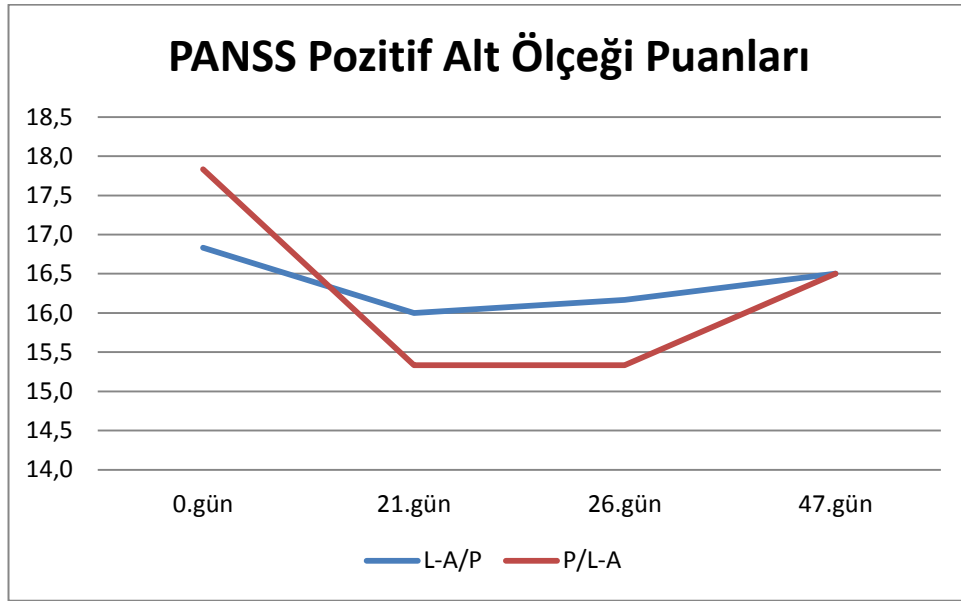
Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği Toplam puanlarında tedavi grupları arasında ya da gruplar içinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (Tablo 5.3). Klozapin kullanan veya kullanmayan hastalarda yine tedavi grupları arasında fark saptanmazken klozapin kullanan hastaların plasebo kullandıkları dönemde PANSS toplam puanlarında istatistiksel olarak anlamlı düşme saptanmıştır ($p=0,04$).



Şekil 5.1. Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği Toplam Puanlarında Haftalara Göre Değişim

Şekil 5.1: PANSS: Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği L-A: L-Arjinin, P: Plasebo; L-A/P: Birinci tedavi L-Arjinin, ikinci tedavi plasebo; P/L-A: Birinci tedavi plasebo, ikinci tedavi L-Arjinin; Birinci tedavi 0-21. gün arası, ikinci tedavi 26-47.gün arası verilmiştir.

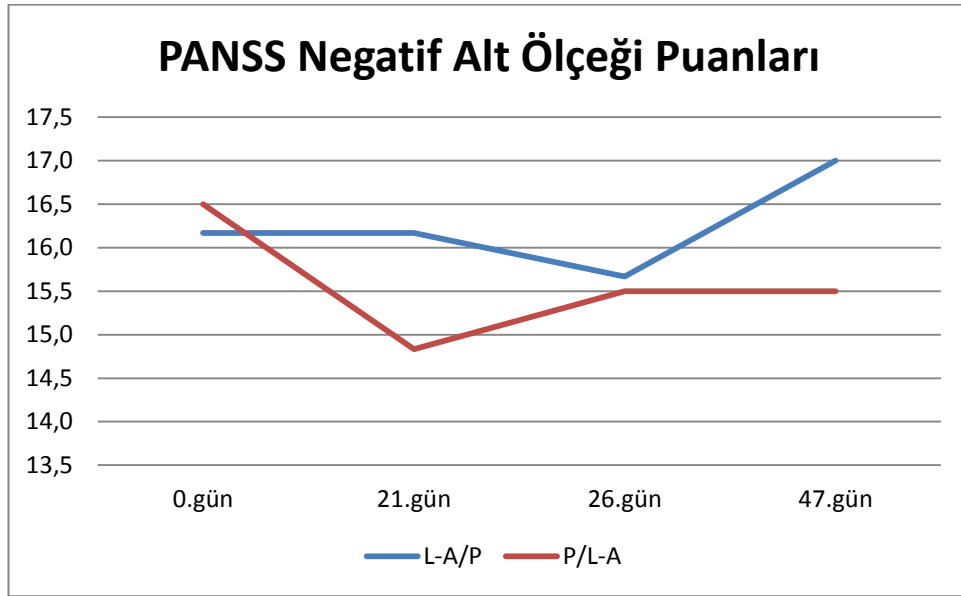
Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği Pozitif alt ölçek puanlarında tedavi grupları arasında ya da gruplar içinde fark bulunmamıştır (Tablo 5.3). Klozapin kullanan ve kullanmayan hastalar ayrı olarak incelendiğinde de pozitif alt ölçek puanları bakımından tedavi grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir.



Şekil 5.2. Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği Pozitif Alt Ölçeği Puanlarında Haftalara Göre Değişim

Şekil 5.2: PANSS: Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği L-A: L-Arjinin, P: Plasebo; L-A/P: Birinci tedavi L-Arjinin, ikinci tedavi plasebo; P/L-A: Birinci tedavi plasebo, ikinci tedavi L-Arjinin; Birinci tedavi 0-21. gün arası, ikinci tedavi 26-47.gün arası verilmiştir.

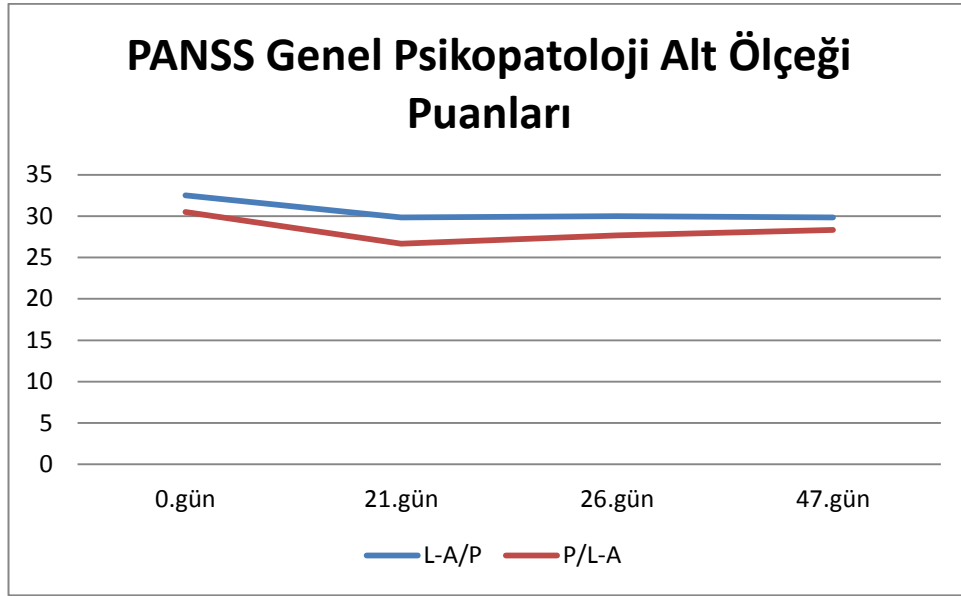
Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği Negatif alt ölçeği puanlarında tedavi grupları arasında ve grup içinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (Tablo 5.3). Klozapin kullanan hastalarda tedavi grupları arasında fark saptanmazken grup içi karşılaştırmalarda plasebo kullandıkları dönemde negatif belirtilerde istatistiksel olarak anlamlı azalma tespit edilmiştir ($p=0,05$).



Şekil 5.3. Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği Negatif Alt Ölçeği Puanlarında Haftalara Göre Değişim

Şekil 5.3: PANSS: Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği L-A: L-Arjinin, P: Plasebo; L-A/P: Birinci tedavi L-Arjinin, ikinci tedavi plasebo; P/L-A: Birinci tedavi plasebo, ikinci tedavi L-Arjinin; Birinci tedavi 0-21. gün arası, ikinci tedavi 26-47.gün arası verilmiştir.

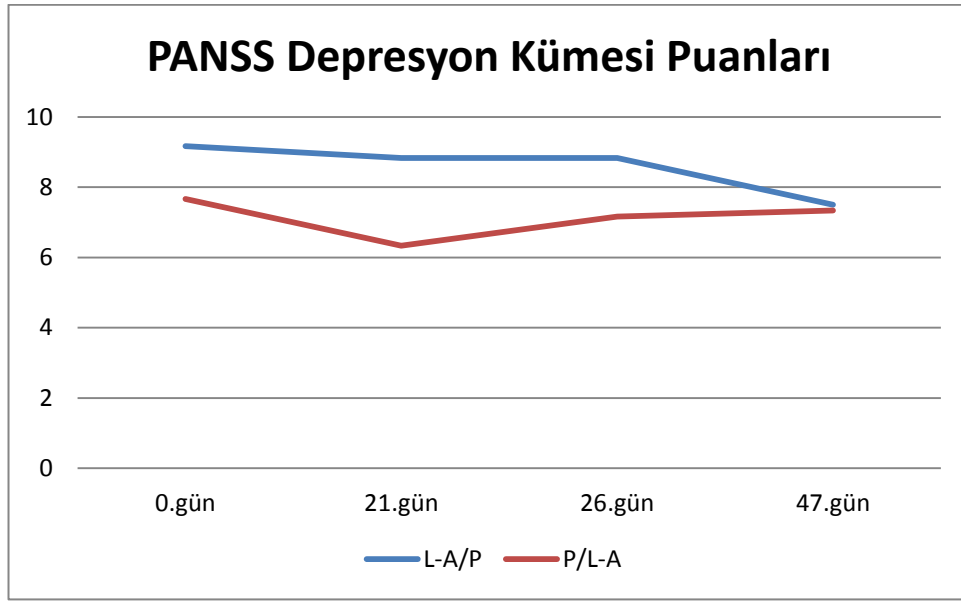
Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği Genel Psikopatoloji alt ölçeği puanlarında tedavi grupları arasında ya da grup içinde fark bulunmamıştır (Tablo 5.3). Klozapin kullanan ve kullanmayan hastalarda gruplar arası veya grup içi farklar tespit edilmemiştir.



Şekil 5.4. Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği Genel Psikopatoloji Alt Ölçeği Puanlarında Haftalara Göre Değişim

Şekil 5.4: PANSS: Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği L-A: L-Arjinin, P: Plasebo; L-A/P: Birinci tedavi L-Arjinin, ikinci tedavi plasebo; P/L-A: Birinci tedavi plasebo, ikinci tedavi L-Arjinin; Birinci tedavi 0-21. gün arası, ikinci tedavi 26-47.gün arası verilmiştir.

PANSS Depresyon kümesi (G1+G2+G3+G6) puanlarında tedavi grupları arasında ya da grup içinde fark bulunmamıştır (Tablo 5.3). Klozapin kullanan ve kullanmayan hastalarda depresyon kümesi puanları bakımından tedavi grupları arasında ve grup içinde istatistiksel olarak anlamlı fark elde edilmemiştir.



Şekil 5.5. Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği Depresyon Kümesi Puanlarında Haftalara Göre Değişim

Şekil 5.5: PANSS: Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği L-A: L-Arjinin, P: Plasebo; L-A/P: Birinci tedavi L-Arjinin, ikinci tedavi plasebo; P/L-A: Birinci tedavi plasebo, ikinci tedavi L-Arjinin; Birinci tedavi 0-21. gün arası, ikinci tedavi 26-47.gün arası verilmiştir.

5.2.2. İkincil Sonlanma Ölçümleri

Çalışmaya katılan hastalarının tedavi gruplarına göre Klinik Genel İzlenim Ölçeği ve Calgary Şizofrenide depresyon ölçeği puanları Tablo 5.4’te verilmiştir. Tablo 5.4’te yer alan CGI ve CDSS ile ilgili ölçümlerin L-A/P ve P/L-A gruplarında haftalara göre değişimi Şekil 5.6 ve 5.7’de görülmektedir.

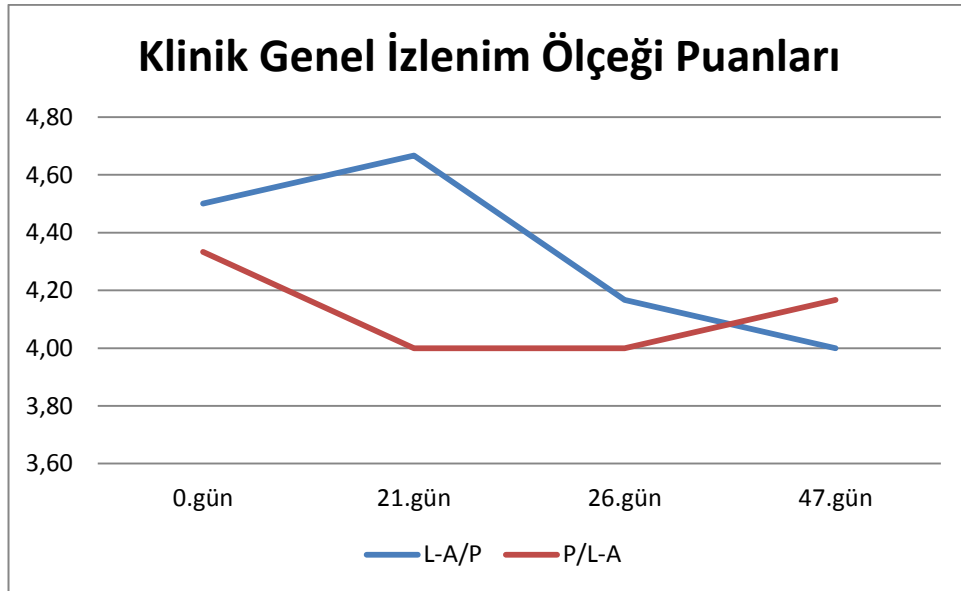
Tablo 5.4. Tedavi Gruplarında Klinik Genel İzlenim Ölçeği ve Calgary Şizofrenide Depresyon Ölçeği Puanları

		L-A/P		P/L-A		p değeri	
		Ortalama	S.S	Ortalama	S.S		
CGI	0.gün	4,5	0,8	0.gün	4,3	0,8	0,70
	21.gün	4,7	0,8	21.gün	4,0	1,1	0,24
	26.gün	4,2	1,2	26.gün	4,0	1,1	0,82
	47.gün	4,0	0,9	47.gün	4,2	1,0	0,94
	grup içi farklılık-p	0,04		0,58			
CDSS	0.gün	5,5	4,1	0.gün	3,8	2,6	0,59
	21.gün	4,7	4,3	21.gün	2,5	2,8	0,31
	26.gün	5,3	4,5	26.gün	3,7	2,9	0,49
	47.gün	4,0	4,4	47.gün	4,5	2,4	0,59
	grup içi farklılık-p	0,19		0,14			

Tablo 5.4: CGI: Klinik Genel İzlenim Ölçeği, CDSS: Calgary Şizofrenide Depresyon Ölçeği, S.S: Standart sapma, L-A: L-Arjinin, P: Plasebo; L-A/P: Birinci tedavi L-Arjinin, ikinci tedavi plasebo; P/L-A: Birinci tedavi plasebo, ikinci tedavi L-Arjinin; Birinci tedavi 0-21. gün arası, ikinci tedavi 26-47.gün arası verilmiştir.

5.2.2.1. Klinik Genel İzlenim Ölçeği Puanlarının Tedavi Gruplarına Göre Değişimi

Klinik Genel İzlenim Ölçeği puanları bakımından L-A/P ve P/L-A tedavi grupları arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (Tablo 5.4). Yalnızca L-A/P grubundaki hastalarda plasebo kullandıkları dönemde CGI puanlarında iyileşme görülmüştür ($p=0,04$). Klozapin kullanan ve kullanmayan hastalar ayrı olarak incelendiğinde tedavi grupları arasında ve grup içinde istatistiksel olarak anlamlı fark elde edilmemiştir.

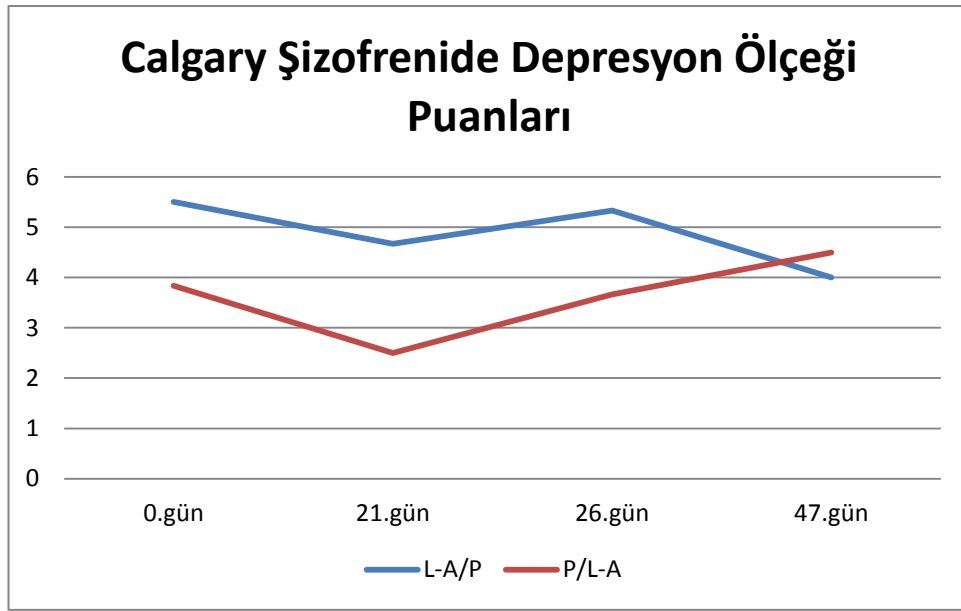


Şekil 5.6. Klinik Genel İzlenim Ölçeği Puanlarında Haftalara Göre Değişim

Şekil 5.6: L-A: L-Arjinin, P: Plasebo; L-A/P: Birinci tedavi L-Arjinin, ikinci tedavi plasebo; P/L-A: Birinci tedavi plasebo, ikinci tedavi L-Arjinin; Birinci tedavi 0-21. gün arası, ikinci tedavi 26-47.gün arası verilmiştir.

5.2.2.2 Calgary Şizofrenide Depresyon Ölçeği Puanlarının Tedavi Gruplarına Göre Değişimi

Calgary Şizofrenide Depresyon Ölçeği puanları açısından L-A/P ve P/L-A tedavi grupları arasında ve gruplar içinde fark saptanmamıştır (Tablo 5.4). Klozapin kullanan ve kullanmayan hastalarda da gruplar arası veya grup içi etki saptanmamıştır.



Şekil 5.7. Calgary Şizofrenide Depresyon Ölçeği Puanlarındaki Haftalara Göre Değişim

Şekil 5.7: L-A: L-Arjinin, P: Plasebo; L-A/P: Birinci tedavi L-Arjinin, ikinci tedavi plasebo; P/L-A: Birinci tedavi plasebo, ikinci tedavi L-Arjinin; Birinci tedavi 0-21. gün arası, ikinci tedavi 26-47.gün arası verilmiştir.

5.2.2.3. Bilişsel İşlevlerin Tedavi Gruplarına Göre Değişimleri

L-A/P ve P/L-A gruplarındaki hastaların bilişsel işlevlerdeki değişimleri

Tablo 5.5 'te verilmiştir.

Tablo 5.5. Tedavi Gruplarında Nöropsikolojik Test Puanları

	L-A/P		P/L-A		p değeri		
	Ortalama	S.S	Ortalama	S.S			
İz Sürme Testi							
İz Sürme Testi A (sn)	0.gün	36,5	6,9	0.gün	54,2	38,2	0,59
	21.gün	31,3	3,9	21.gün	43,0	20,6	0,31
	26.gün	27,5	6,8	26.gün	32,2	9,0	0,18
	47.gün	29,7	5,0	47.gün	32,5	12,8	0,94
grup içi farklılık-p	0,01		0,004				
İz Sürme Testi A Hata	0.gün	0,3	0,5	0.gün	0,7	1,6	0,82
	21.gün	0,0	0,0	21.gün	0,5	0,8	0,39
	26.gün	0,0	0,0	26.gün	0,0	0,0	1,00
	47.gün	0,0	0,0	47.gün	0,0	0,0	1,00
grup içi farklılık-p	0,11		0,28				
İz Sürme Testi B Süre (sn)	0.gün	94,5	29,9	0.gün	118,8	91,1	0,94
	21.gün	68,8	10,8	21.gün	75,2	35,1	0,82
	26.gün	61,0	11,1	26.gün	68,3	17,5	0,70
	47.gün	50,7	9,1	47.gün	61,0	23,8	0,49
grup içi farklılık-p	0,0004		0,02				
İz Sürme Testi B Hata	0.gün	1,3	1,9	0.gün	2,3	3,9	0,94
	21.gün	0,7	0,8	21.gün	1,3	1,5	0,59
	26.gün	0,3	0,5	26.gün	1,0	0,9	0,24
	47.gün	0,0	0,0	47.gün	0,5	0,8	0,39
grup içi farklılık-p	0,12		0,30				

Tablo 5.5. Tedavi Gruplarında Nöropsikolojik Test Puanları-Devamı

		L-A/P		P/L-A		p değeri	
		Ortalama	S.S	Ortalama	S.S		
RAVLT							
A1 Deneme	0.gün	4,7	1,9	0.gün	10,5	10,1	0,07
	21.gün	6,5	1,9	21.gün	6,0	1,8	0,70
	26.gün	7,8	3,4	26.gün	7,8	2,5	0,94
	47.gün	8,0	3,5	47.gün	8,8	2,6	0,70
grup içi farklılık-p	0,08		0,03				
A5 Deneme	0.gün	7,3	3,5	0.gün	7,3	3,7	0,94
	21.gün	8,3	2,7	21.gün	9,7	3,0	0,59
	26.gün	9,8	4,0	26.gün	9,7	2,1	0,70
	47.gün	10,2	2,9	47.gün	9,8	2,5	0,70
grup içi farklılık-p	0,04		0,13				
A1+A5 Deneme	0.gün	32,2	12,4	0.gün	40,2	7,2	0,31
	21.gün	37,2	13,7	21.gün	42,7	8,7	0,59
	26.gün	45,2	18,4	26.gün	45,5	9,4	0,82
	47.gün	46,0	15,2	47.gün	48,2	9,0	0,94
grup içi farklılık-p	0,001		0,08				
Rey Geç Hatırlama	0.gün	5,2	4,5	0.gün	6,7	3,1	0,59
	21.gün	8,3	3,4	21.gün	7,7	2,4	0,70
	26.gün	9,3	3,6	26.gün	8,8	2,8	0,70
	47.gün	8,3	3,2	47.gün	10,2	3,1	0,39
grup içi farklılık-p	0,03		0,05				
Rey Doğru Tanıma	0.gün	11,0	1,8	0.gün	11,0	1,8	0,82
	21.gün	11,5	2,4	21.gün	12,2	1,9	0,49
	26.gün	12,5	1,9	26.gün	12,2	1,5	0,82
	47.gün	12,2	2,2	47.gün	13,0	1,4	0,70
grup içi farklılık-p	0,74		0,19				
Rey Yanlış Tanıma	0.gün	12,3	6,1	0.gün	19,2	9,1	0,18
	21.gün	16,8	6,8	21.gün	16,0	5,8	0,70
	26.gün	14,5	2,6	26.gün	17,5	3,9	0,24
	47.gün	13,0	6,7	47.gün	17,3	3,9	0,18
grup içi farklılık-p	0,33		0,92				

Tablo 5.5. Tedavi Gruplarında Nöropsikolojik Test Puanları-Devamı

		L-A/P		P/L-A		p değeri	
		Ortalama	S.S	Ortalama	S.S		
Rey-Osterrieth Karmaşık Şekil Testi							
Kopyalama	0.gün	30,3	7,6	0.gün	29,2	14,4	0,49
	21.gün	32,2	5,5	21.gün	33,3	2,4	1,00
	26.gün	30,3	9,8	26.gün	29,8	12,2	0,82
	47.gün	33,7	2,7	47.gün	31,8	4,3	0,70
grup içi farklılık-p	0,41			0,64			
Anlık Hatırlama	0.gün	12,7	10,9	0.gün	6,6	5,2	0,39
	21.gün	14,8	11,4	21.gün	20,8	10,6	0,49
	26.gün	18,1	12,8	26.gün	16,4	9,8	0,82
	47.gün	17,3	11,3	47.gün	19,2	10,3	0,70
grup içi farklılık-p	0,07			0,003			
Doğru Tanıma	0.gün	10,5	1,5	0.gün	10,5	1,9	0,94
	21.gün	8,8	1,2	21.gün	9,0	1,5	0,82
	26.gün	9,5	2,3	26.gün	11,0	0,6	0,31
	47.gün	10,3	1,6	47.gün	8,0	2,4	0,09
grup içi farklılık-p	0,35			0,03			
Sözel Akıcılık Testleri							
Kontrollü Kelime Çağrışım							
	0.gün	25,8	6,3	0.gün	17,7	5,8	0,04
	21.gün	27,3	7,8	21.gün	24,0	8,2	0,70
	26.gün	28,3	8,1	26.gün	21,7	6,7	0,24
	47.gün	26,7	7,1	47.gün	26,7	9,2	0,94
grup içi farklılık-p	0,66			0,01			
Kategori Akıcılığı-Hayvan İsmi Listesi							
	0.gün	16,3	3,3	0.gün	14,5	5,7	0,70
	21.gün	17,5	3,2	21.gün	13,7	4,9	0,18
	26.gün	17,5	3,2	26.gün	14,3	3,8	0,09
	47.gün	18,8	3,8	47.gün	15,0	4,6	0,24
grup içi farklılık-p	0,51			0,95			
Kategori Akıcılığı-Şahıs İsmi Listesi							
	0.gün	18,5	4,7	0.gün	17,5	2,4	0,59
	21.gün	19,8	1,8	21.gün	18,0	1,5	0,13
	26.gün	19,5	5,7	26.gün	15,5	3,4	0,49
	47.gün	19,3	3,1	47.gün	19,0	3,7	0,82
grup içi farklılık-p	0,86			0,43			
Kategori Akıcılığı-Alternasyon Listesi							
	0.gün	7,3	0,8	0.gün	5,8	1,2	0,04
	21.gün	7,3	2,3	21.gün	6,5	2,3	0,70
	26.gün	7,8	1,7	26.gün	6,5	0,5	0,09
	47.gün	7,3	0,5	47.gün	7,2	1,6	0,82
grup içi farklılık-p	0,78			0,19			

Tablo 5.5. Tedavi Gruplarında Nöropsikolojik Test Puanları-Devamı

	L-A/P		P/L-A		p değeri		
	Ortalama	S.S	Ortalama	S.S			
WMS-R Görsel							
Reproduksiyon Alt Testi							
Anlık Hatırlama	0.gün	34,7	3,7	0.gün	32,3	5,0	0,49
	21.gün	34,2	2,3	21.gün	30,7	4,9	0,18
	26.gün	31,7	3,2	26.gün	32,3	5,3	0,70
	47.gün	31,3	4,5	47.gün	30,7	5,9	0,82
grup içi farklılık-p	0,01		0,35				
Geciktirilmiş Hatırlama	0.gün	29,7	8,5	0.gün	27,3	12,5	0,94
	21.gün	30,0	9,0	21.gün	28,3	8,3	0,70
	26.gün	29,7	4,5	26.gün	30,2	6,9	0,82
	47.gün	29,3	5,7	47.gün	28,5	7,6	0,82
grup içi farklılık-p	0,88		0,37				
Sayı Dizisi Testi							
İleri Sayı Dizisi	0.gün	4,3	1,6	0.gün	3,5	1,4	0,39
	21.gün	3,8	1,2	21.gün	4,0	1,3	0,82
	26.gün	4,3	0,5	26.gün	3,8	1,7	0,82
	47.gün	3,8	1,7	47.gün	3,7	1,5	0,94
grup içi farklılık-p	0,85		0,64				
Geriye Sayı Dizisi	0.gün	2,5	0,5	0.gün	2,3	1,0	0,70
	21.gün	3,0	0,6	21.gün	2,8	1,3	0,70
	26.gün	3,2	1,2	26.gün	2,7	1,0	0,49
	47.gün	2,7	1,4	47.gün	2,7	1,4	1,00
grup içi farklılık-p	0,18		0,44				
Sayı Dizisi Toplam	0.gün	6,8	1,9	0.gün	5,8	2,0	0,39
	21.gün	6,8	1,2	21.gün	6,8	2,4	0,94
	26.gün	7,5	1,2	26.gün	6,5	2,6	0,49
	47.gün	6,5	2,7	47.gün	6,3	2,5	0,94
grup içi farklılık-p	0,29		0,30				
İşitsel Üçlü Sessiz Harf							
Sıralaması Testi							
	0.gün	44,3	9,4	0.gün	43,8	9,5	1,00
	21.gün	49,3	7,1	21.gün	47,0	10,1	0,94
	26.gün	50,0	11,5	26.gün	51,2	7,6	0,94
	47.gün	49,2	9,7	47.gün	47,7	11,1	0,82
grup içi farklılık-p	0,43		0,33				

Tablo 5.5: RAVLT: Rey İşitsel-Sözel Öğrenme ve Bellek Testi, S.S: Standart Sapma L-A: L-Arjinin, P: Plasebo; L-A/P: Birinci tedavi L-Arjinin, ikinci tedavi plasebo; P/L-A: Birinci tedavi plasebo, ikinci tedavi L-Arjinin; Birinci tedavi 0-21. gün arası, ikinci tedavi 26-47.gün arası verilmiştir.

İz Sürme Testi'nde A ve B bölümlerinin süre ve hata sayılarına bakılmıştır. Analiz sonuçlarına göre istatistiksel olarak her iki tedavi grubunda da iyileşme saptanmış ancak tedavi grupları arasında fark bulunamamıştır (Tablo 5.5). Saptanan değişiklik öğrenme etkisi olarak yorumlanmıştır. Klozapin kullanan hastalarda da tedavi grupları arasında fark bulunmamıştır.

Rey İşitsel-Sözel Öğrenme ve Bellek Testi'nde A1, A5, A7 (geç hatırlama), A1'den A5 denemesine kadar olan doğruların toplamı ile doğru ve yanlış tanıma toplam puanlarına bakılmıştır. L-A/P ve P/L-A grupları arasında 0, 21, 26 ve 47. günler arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (Tablo 5.5). Grup içindeki değişimlere bakıldığında P/L-A grubunda L-arjinin kullandıkları dönemde RAVLT A1 denemesinde kötüleşme ($p=0,03$) saptanırken, A7 denemesinde plasebo kullandıkları dönemde iyileşme ($p=0,05$) saptanmıştır. L-A/P grubunda ise plasebo döneminde A5 denemesinde iyileşme ($p=0,04$), L-arjinin aldıkları dönemde A1'den A5'e kadar olan denemelerin toplamında ($p=0,001$) ve A7 denemesinde iyileşme ($p=0,03$) saptanmıştır. Klozapin kullanan ve kullanmayan hastalarda tedavi grupları arasında haftalara göre RAVLT puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Grup içindeki değişimlere bakıldığında klozapin kullananlarda plasebo ile A5 denemesinde iyileşme ($p=0,04$), buna karşılık diğer antipsikotikleri kullanan hastalarda L-arjinin kullandıkları dönemde A1'den A5'e kadar olan denemelerin toplamında iyileşme ($p=0,03$) saptanmıştır.

Rey-Osterrieth Karmaşık Şekil Testi'nde kopyalama, anlık hatırlama ve doğru tanıma puanlarına bakılmıştır. Yapılan analizlerde tedavi grupları arasında fark bulunmamıştır (Tablo 5.5). P/L-A grubunda anlık hatırlama puanlarında plasebo aldıkları dönemde iyileşme ($p=0,003$) görülürken, doğru tanıma puanlarında L-arjinin aldığı dönemde kötüleşme ($p=0,03$) gözlenmiştir (Tablo 5.5). Klozapin kullanan ve kullanmayan hastalarda tedavi grupları arasında Rey-Osterrieth Karmaşık Şekil Testi puanları bakımından fark bulunmamıştır. Grup içindeki değişimlere bakıldığında klozapin dışındaki antipsikotiklerle tedavi edilen hastalarda L-arjinin kullandıkları dönemde doğru tanıma puanlarında kötüleşme ($p=0,03$) görülmüş, anlık hatırlama puanlarında ise plasebo kullandıkları dönemde iyileşme ($p=0,03$) saptanmıştır.

Sözel Akıcılık Testleri'nde kontrollü kelime çağrışımında a, e ve z harfleri toplam; kategori akıcılığında ise hayvan, şahıs ismi ve alternasyon listeleri toplam doğrularına bakılmıştır. P/L-A grubunda kontrollü kelime çağrışımında plasebo ile istatistiksel olarak anlamlı iyileşme gözlenirken ($p=0,01$), L-A/P grubunda herhangi bir değişiklik gözlenmemiş ve tedavi grupları arasında fark bulunmamıştır (Tablo 5.5). Klozapin ve diğer antipsikotik ilaçları kullanan hastalar ayrı olarak incelendiğinde tedavi grupları arasında herhangi bir fark saptanmamıştır.

WMS-R Görsel Reprodüksiyon Alt Testi'nde anlık ve geciktirilmiş hatırlama puanlarına bakılmıştır. L-A/P grubunda anlık hatırlama puanlarında L-arjinin aldıkları dönemde kötüleşme görülürken ($p=0,01$), P/L-A grubunda değişiklik tespit edilmemiştir. Tedavi grupları arasında haftalara göre herhangi bir fark tespit edilmemiştir (Tablo 5.5). Analizler klozapin kullanan ve kullanmayan hastalar için tekrarlandığında anlık hatırlama puanları bakımından tedavi grupları arasında fark bulunmamıştır.

Diğer bakılan nöropsikolojik testler olan Sayı Dizisi Testi ve İşitsel Üçlü Sessiz Harf Sıralaması Testi'nde gruplar arasında ya da grup içinde tedaviler arasında fark tespit edilmemiştir (Tablo 5.5). Klozapin ve diğer antipsikotikleri kullanan hastalar arasında bu bakımdan herhangi bir fark tespit edilmemiştir.

5.3. Tedavi Emniyeti

Tedavi emniyeti çalışmanın başlangıç ve sonunda vücut ağırlığı ölçümü ve laboratuvar incelemeleriyle, her görüşmede AIMS ve UKU Yan Etki Değerlendirme Ölçeği ile değerlendirilmiştir. UKU Yan Etki Değerlendirme Ölçeği yan etki sayıları Tablo 5.6’da verilmiş, Tablo 5.6’te yer alan veriler Şekil 5.8 ile gösterilmiştir. Vücut ağırlığı ölçümleri ve laboratuvar incelemeleri Tablo 5.7’de verilmiştir.

Tablo 5.6. Tedavi Gruplarında UKU Yan Etki Değerlendirme Ölçeği-Yan Etki Sayısı

		L-A/P		P/L-A			
		Ortalama	S.S	Ortalama	S.S	p değeri	
UKU yan etki sayısı	0.gün	6,8	4,6	0.gün	10,8	4,8	0,24
	21.gün	7,5	6,0	21.gün	8,3	4,4	0,59
	26.gün	6,5	4,1	26.gün	9,5	6,9	0,48
	47.gün	4,8	4,0	47.gün	9,7	6,6	0,24
grup içi farklılık-p	0,43			0,18			

Tablo 5.6: UKU: Udvalg for Kliniske Undersogelser S.S: Standart Sapma L-A: L-Arjinin, P: Plasebo; L-A/P: Birinci tedavi L-Arjinin, ikinci tedavi plasebo; P/L-A: Birinci tedavi plasebo, ikinci tedavi L-Arjinin; Birinci tedavi 0-21. gün arası, ikinci tedavi 26-47.gün arası verilmiştir.

Tablo 5.7. Tedavi Gruplarında Çalışmanın Başlangıcı ve Sonundaki Vücut Ağırlığı ve Laboratuvar Değerleri

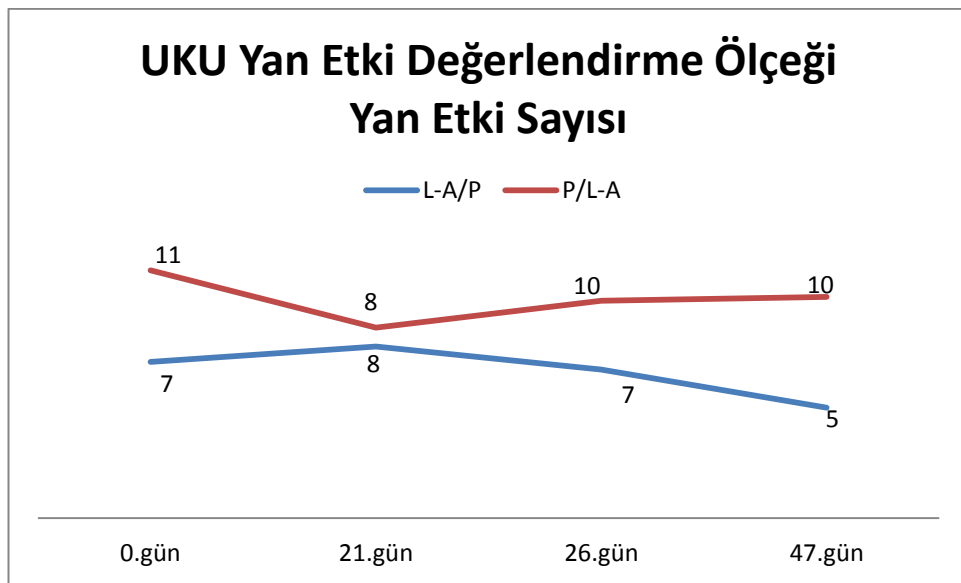
	L-A/P					P/L-A			
	Başlangıç		Son		p değeri	Başlangıç		Son	
	Ortalama	S.S	Ortalama	S.S		Ortalama	S.S	Ortalama	S.S
V.a(kg)	78,8	10,1	79,3	11,2	0,71	84,8	23	85,2	24,3
BKI	27	5,3	27,1	5,5	0,71	28	5,5	28,1	6
K (mmol/L)	4,3	0,5	4,3	0,3	0,42	4,4	0,4	4,3	0,2
Na (mmol/L)	144,4	3,8	142,8	2,1	0,89	142,7	2,1	142,2	1
Cl (mmol/L)	106,8	2,9	104,2	3,1	0,07	104,7	1,6	103,2	1,7
BUN (mg/dL)	10,8	3	10,8	1,4	0,29	10,1	2,4	10,6	1,9
Kreatin (mg/dL)	0,9	0,2	0,9	0,2	0,5	0,8	0,2	0,7	0,1
ALT (U/L)	18,6	9,6	25,2	21,4	0,1	16,8	8,3	17,7	11,3
AST (U/L)	19	6,2	19,2	7,4	0,2	21,5	8,4	22,5	8,9
GGT (U/L)	21,1	9,1	23	11,2	0,89	15,4	4,6	17,3	5,5
ALP (U/L)	83,4	13,6	80,7	15,6	1	79	19,3	74	17,6
Kolesterol (mg/dL)	253,6	59	237,3	56,6	0,35	172,7	92,1	203,2	38,2
Trigliserit (mg/dL)	242,6	122,7	238,3	155,9	0,59	165,2	95	150,3	78,5
HDL (mg/dL)	45,2	12,6	45,5	11,8	0,5	42,5	9,3	49	12,2
LDL (mg/dL)	177,4	66,2	160	48,6	0,46	131,7	40,5	128,5	45,5
VLDL (mg/dL)	48,5	24,5	47,7	31,2	0,59	33	19	30,1	15,7
Ca (mg/dL)	9,1	0,3	9,3	0,4	0,47	9,1	0,3	9,1	0,2
Hb (g/dL)	14,7	1,4	15,3	1,8	0,89	13,4	1,6	12,9	2,2
WBC (10 ³ /mm ³)	8820	2833	8300	3072	0,04	6317	847	6600	1922
Trombosit (10 ³ /mm ³)	238400	61464	254833	66671	0,89	233667	59624	242000	54838
TSH (mIU/mL)	2	0,6	2	1,3	0,47	1,5	0,5	1,2	0,5
T3 (pg/mL)	5	0,6	4,8	0,7	1	4,7	0,8	4,4	0,6
T4 (pg/mL)	16,3	1,9	14,5	3,1	0,07	15,2	0,7	14,7	0,9

Tablo 5.7: V.a: Vücut Ağırlığı, BKİ: Beden Kitle İndeksi, S.S: Standart Sapma L-A: L-Arjinin, P: Plasebo; L-A/P: Birinci tedavi L-Arjinin, ikinci tedavi plasebo; P/L-A: Birinci tedavi plasebo, ikinci tedavi L-Arjinin; Birinci tedavi 0-21. gün arası, ikinci tedavi 26-47.gün arası verilmiştir.

5.3.1. Beklenmedik Olaylar

UKU Yan Etki Değerlendirme Ölçeği ve AIMS ile tedavi süresince görülen beklenmeyen olaylar ve muhtemel yan etkiler 0, 21, 26 ve 47. günlerde değerlendirilmiştir.

Çalışmaya katılan 12 hastada istemsiz hareketler gözlenmediği için AİMS istatistiksel olarak değerlendirilmeye alınmamıştır, UKU Yan Etki Değerlendirme Ölçeği puanlarında ise hastaların plasebo ya da L-arjinin aldıkları dönemlerde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo 5.6).



Şekil 5.8. Tedavi Gruplarında Haftalara Göre UKU Yan Etki Değerlendirme Ölçeği Yan Etki Sayılarındaki Değişim

Şekil 5.8: UKU: Udvalg for Kliniske Undersogelser L-A: L-Arjinin, P: Plasebo; L-A/P: Birinci tedavi L-Arjinin, ikinci tedavi plasebo; P/L-A: Birinci tedavi plasebo, ikinci tedavi L-Arjinin; Birinci tedavi 0-21. gün arası, ikinci tedavi 26-47.gün arası verilmiştir.

5.3.2. Kilo ve Vital Bulgulardaki Değişimler

Kan basıncı tedavinin başlangıcında bakılmış, vücut ağırlığı ölçümü 0. ve 47. günlerde yapılmıştır. Ortalama vücut ağırlığı ve vücut ağırlığı değişimi bakımından tedavi grupları arasında fark bulunmamıştır (Tablo 5.7).

5.3.3. Laboratuvar Bulguları

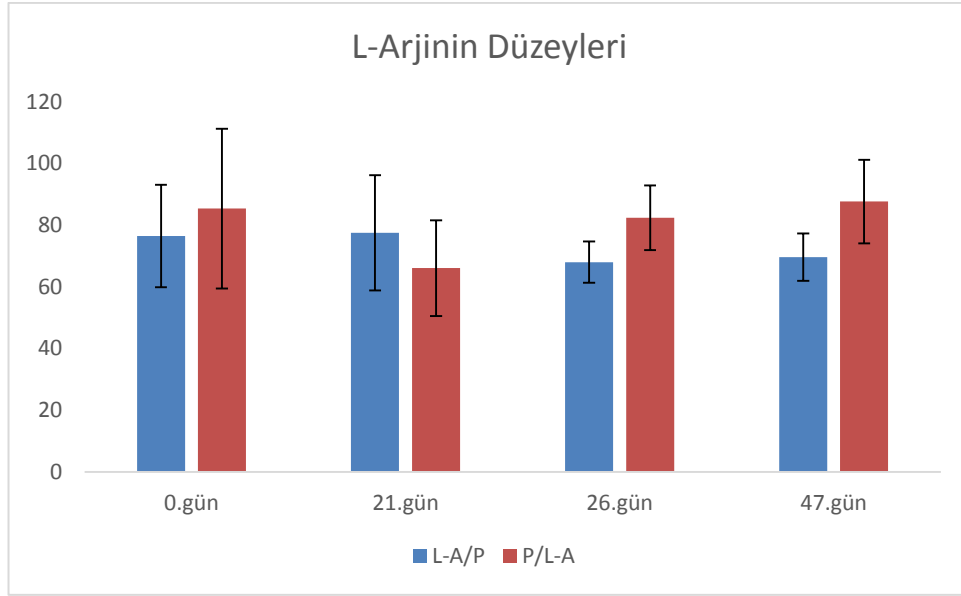
L-A/P grubunda serum L-arjinin düzeyleri başlangıçta $76,5 \pm 16,6$ mmol/L, 3. haftanın sonunda $77,6 \pm 18,6$ mmol/L; 4. haftanın başında $68,0 \pm 6,7$ mmol/L, 7. haftanın sonunda ise $69,6 \pm 7,7$ mmol/L olarak ölçülmüştür.

P/L-A grubunda serum L-arjinin düzeyleri başlangıçta $85,0 \pm 26,0$ mmol/L, 3.haftanın sonunda $66,1 \pm 15,5$ mmol/L; 4.haftanın başında $82,4 \pm 10,4$ mmol/L, 7 haftanın sonunda ise $87,7 \pm 13,5$ mmol/L olarak ölçülmüştür. L-A/P ve P/L-A gruplarında L-arjinin düzeylerinde haftalara göre değişim Tablo 5.8 ve Şekil 5.9'da verilmiştir.

Tablo 5.8. Tedavi Gruplarında L-Arjinin Düzeyleri

	L-A/P		P/L-A		p değeri	
	Ortalama	S.S	Ortalama	S.S		
L-Arjinin Düzeyleri						
0.gün	76,5	16,6	0.gün	85,4	25,9	0,54
21.gün	77,6	18,6	21.gün	66,1	15,5	0,24
26.gün	68,1	6,7	26.gün	82,4	10,5	0,03
47.gün	69,6	7,7	47.gün	87,7	13,6	0,004
grup içi farklılık-p	0,9		0,2			

Tablo 5.8: S.S: Standart Sapma L-A: L-Arjinin, P: Plasebo; L-A/P: Birinci tedavi L-Arjinin, ikinci tedavi plasebo; P/L-A: Birinci tedavi plasebo, ikinci tedavi L-Arjinin; Birinci tedavi 0-21. gün arası, ikinci tedavi 26-47.gün arası verilmiştir.



Şekil 5.9. Tedavi Gruplarında L-Arjinin Düzeylerinde Haftalara Göre Değişim

Şekil 5.9: L-A: L-Arjinin, P: Plasebo; L-A/P: Birinci tedavi L-Arjinin, ikinci tedavi plasebo; P/L-A: Birinci tedavi plasebo, ikinci tedavi L-Arjinin; Birinci tedavi 0-21. gün arası, ikinci tedavi 26-47.gün arası verilmiştir.

Tedavi emniyetini değerlendirmek için tedavi başlangıcında ve sonunda bakılan diğer laboratuvar tetkiklerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (Tablo 5.7).

6.TARTIŞMA

Şizofrenide mevcut antipsikotik tedaviye L-arjinin eklenmesinin pozitif, negatif, depresif ve bilişsel belirtiler üzerinde iyileştirici etkisinin olup olmadığının incelendiği bu çalışmada en az sekiz hafta süreyle sabit dozda antipsikotik tedavi ile belirtilerinde kısmi düzelme görülen 12 hasta, rastgele L-arjinin 6 g/gün (n=6) veya plasebo tedavi kollarına ayrılmış, 3 haftalık tedavi dönemi ve 5 günlük ara dönemin arkasından 3 hafta süreyle diğer tedavi koluna geçilmiştir.

Çalışmaya katılan hastaların ortalama yaşı 29 ± 6 , hastalık başlangıç yaşı $20,8 \pm 4,8$ 'dir. Hastaların çoğunun erkek (%58.3) ve tamamının bekâr olduğu görülmektedir. Örneklem özellikleri açısından çalışmaya alınan hastalar poliklinikte görülen şizofreni hastalarını temsil etmektedir.

Tedavi grupları yaş ortalamaları bakımından karşılaştırıldığında P/L-A grubundaki hastaların daha genç olduğu görülmektedir ($32,5$ 'e karşılık $25,5$). Yaş ortalamaları arasındaki fark örneklem büyüklüğü nedeniyle istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Hastalar her iki tedavi koluna rastgele yerleştirildikleri için grupları yaş ortalamaları bakımından denkleştirmek mümkün olmamıştır. Her hastanın tedavinin her iki kolunda da yer alması, tedavi dönemleri arasında 5 günlük bir ilaçsız dönem bırakılarak taşma etkisinin azaltılmasının psikopatoloji açısından gruplar arasındaki yaş farkının önemini azalttığını düşünmekteyiz. Ancak, tekrar etkisi olan nöropsikolojik testlerde yaş farkının olası etkisi bütünüyle dışlanamaz. Grupların eğitim düzeyleri benzer bulunmuştur. Hastaların çalışmaya alınma ölçütlerinden birinin CGI puanlarının 4 ve üzeri olması bir hasta dışında bütün hastaların çalışmayı tamamlamasında etkili olmuştur.

Bu çalışmada 0. gün, 21. gün (birinci deneysel ekleme tedavisinin sonu), 26. gün (ikinci tedavinin başlangıcı) ve 47. günlerde (ikinci ekleme tedavisinin sonu) psikopatoloji ve bilişsel işlevler bakımından tedavi kolları arasında herhangi bir fark tespit edilmemiştir.

Glisin agonistleriyle yapılan önceki ekleme çalışmaları bu ilaçların klozapine eklendiğinde birinci kuşak antipsikotiklerle kullanıldığı kadar etkili olmadığını telkin ettiği için (Goff ve ark., 1999; Evins ve ark., 2000) örneklem kullanılan antipsikotik ilaca göre (klozapin veya diğer antipsikotikler) iki gruba ayrılarak istatistiksel

analizler tekrarlanmıştır. Bu analizlerde de 0, 21, 26 ve 47. günlerde tedavi grupları arasında psikopatolojik ölçümler veya bilişsel test puanları bakımından herhangi bir fark saptanmamıştır.

Her iki tedavi kolunda grup içindeki değişimlere bakıldığında birincil sonlanma ölçümleri olan PANSS toplam, pozitif, negatif ve genel psikopatoloji puanları ile depresyon kümesi puanlarında görüşmeler arasında fark saptanmamıştır.

İkincil sonlanma ölçümlerinde grup içinde görüşmeler arasında bazı farklar saptanmıştır:

L-arjinin tedavisiyle başlayan grupta (L-A/P) L-arjinin kullandıkları dönemde A1'den A5'e kadar denemelerin toplamı ve A7 denemesinde iyileşme ile WMS-R Görsel Reprodüksiyon Alt Testi anlık hatırlama puanlarında kötüleşme, buna karşılık plasebo kullandıkları dönemde Klinik Genel İzlenim Ölçeği ile değerlendirilen genel hastalık şiddetinde azalma ile Rey İşitsel-Sözel Öğrenme ve Bellek Testi'nde A5 denemesinde iyileşme saptanmıştır. İz Sürme Testi'nde hem plasebo hem L-arjinin dönemlerinde iyileşme tespit edilmiştir.

Plasebo tedavisiyle başlayan grupta (P/L-A) L-arjinin kullandıkları dönemde Rey İşitsel Sözel Öğrenme ve Bellek Testi A1 denemesinde kötüleşme, plasebo kullandıkları dönemde A7 (geç hatırlama) denemesinde iyileşme; Rey-Osterrieth Karmaşık Şekil Testi'nde plasebo aldıkları dönemde anlık hatırlama puanlarında ve Sözel Akıcılık Testleri'nden kontrollü kelime çağrışım toplam doğru puanlarında iyileşme saptanmıştır. Buna karşılık L-arjinin döneminde Rey-Osterrieth Karmaşık Şekil Testi'nde doğru tanıma puanlarında kötüleşme tespit edilmiştir. Bu gruptaki hastalarda da İz Sürme Testi'nde hem L-arjinin, hem plasebo aldıkları dönemde iyileşme görülmüştür.

Klozapin kullanan hastalarda (n=6) plasebo kullandıkları dönemde birincil sonlanma ölçümlerinden PANSS Toplam ve Negatif alt ölçeği puanlarında ve ikincil sonlanma ölçümlerinden Rey İşitsel Sözel Öğrenme ve Bellek Testi'nin A5 denemesinde iyileşme tespit edilmiştir. Klozapin dışındaki antipsikotik ilaçlarla tedavi edilen hastalarda (n=6) L-arjinin aldıkları dönemde Rey İşitsel Sözel Öğrenme ve Bellek Testi'nde A1'den A5'e kadar olan denemelerin toplamında iyileşme, Rey-Osterrieth Karmaşık Şekil Testi doğru tanıma puanlarında kötüleşme, bu grupta

plasebo aldıkları dönemde ise Rey-Osterrieth Karmaşık Şekil Testi'nin anlık hatırlama puanlarında iyileşme saptanmıştır.

Sonuç olarak; bu çalışma birincil sonlanma ölçümleri olan PANSS psikopatoloji puanları bakımından negatif bir çalışmadır. Gerek her bir değerlendirme görüşmesinde tedavi grupları arasında, gerekse aynı tedavi grubunda değerlendirilen haftalar arasında PANSS puanları bakımından fark saptanmamıştır.

Bu çalışmanın bulguları mevcut antipsikotik tedaviye 6 g/gün dozunda ağızdan L-arjinin eklenmesinin psikopatoloji üzerinde beklenen olumlu etkisinin olmadığını göstermektedir. Ekleme tedavisinin psikopatoloji üzerinde herhangi bir olumsuz etkisi de olmamıştır. Hastalar klozapin ile tedavi edilip edilmemelerine göre incelendiğinde yine herhangi bir istatistiksel fark veya eğilim tespit edilmemiştir. Ancak bu analizlerde her iki grupta yer alan hasta sayısının azlığı var olan bir farkın gözden kaçmasına yol açmış olabilir.

Daha genel bir ölçüm olan CGI ile değerlendirilen hastalık şiddetinde sadece L-A/P grubunda plasebo kullandıkları dönemde istatistiksel olarak anlamlı ($p=0,04$) iyileşme görülmüştür. CGI ölçümleri bakımından tedavi grupları arasında 0, 21, 26 ve 47. günlerde herhangi bir fark tespit edilmemesi, L-A/P grubunda plasebo ile saptanan iyileşmenin tedavi etkisinden ziyade yapılan çok sayıda istatistiksel karşılaştırmayla ilişkili olduğunu düşündürmüştür.

Bilişsel testler açısından da gerek hastalar bütün olarak, gerekse kullandıkları antipsikotiklere göre iki gruba ayrılarak incelendiklerinde değerlendirme yapılan bütün haftalarda gruplar arasında herhangi bir fark tespit edilmemiştir. Bazı nöropsikolojik testlerde her bir tedavi grubunun kendi içinde tedavi haftalarına göre saptanan farklar tutarlı bir değişim örüntüsüne işaret etmemektedir. Saptanan farkların yine çok sayıda istatistiksel karşılaştırmayla ilişkili olduğu, gerçek bir değişimi yansıtmadığı sonucuna varılmıştır. Tekrar etkisine en fazla açık olan testlerden İz Sürme Testi'nde her iki tedavi grubunda zaman içinde iyileşme saptanmış, ancak bu test puanlarında da tedavi etkisi gözlenmemiştir.

Şizofrenide mevcut antipsikotik ilaçların etkisini ve yararlılığını artıracak bir ek ilaç geliştirme çabası olan bu çalışmanın sonuçları şizofreni hastalarında NMDA reseptörlerinde olduğu farz edilen işlev kaybının antipsikotik tedaviye L-arjinin eklenmesi ve NO düzeylerinin yükseltilmesi suretiyle azaltılabileceği şeklindeki

temel varsayımımızı doğrulamamıştır. Olumsuz sonuçlar birkaç nedene bağlı olabilir: Örneklemin nispeten küçük olması L-arjinin'in belirtiler üzerindeki olası olumlu etkilerinin gözden kaçmasına neden olabilir. Bu çalışma bir tez çalışması olduğu ve bütün klinik ve nöropsikolojik değerlendirmeler tek bir araştırmacı tarafından yapıldığı için örnekleme genişletmek mümkün olmamıştır. Ayrıca tedavi ve laboratuvar maliyetleri örneklem büyüklüğü için önemli bir kısıtlayıcıdır. Çapraz geçişli araştırma düzenlerinde hastalar kendilerinin kontrolü olduklarından daha küçük örneklemlemlerle daha büyük istatistiksel güç elde edilebilmektedir. Bu bakımdan 12 kişilik örneklem büyüklüğü makul sayılabilir. Tedavi kolları arasında 4 değerlendirme noktasında birincil ve ikincil sonlanma ölçümleri bakımından herhangi bir anlamlı fark veya anlamlılığa eğilim saptanmadığından L-arjinin'in kullanılan doz veya plazma düzeylerinde psikopatoloji ve bilişsel testler üzerinde olumlu etkisinin olmadığı sonucuna varılmıştır. Ancak örneklem büyüklüğü nedeniyle gerçek bir etkinin yakalanamaması (tip II hata) olasılığı bütünüyle dışlanamaz.

Beklenen olumlu etkinin görülmemesinin diğer sebebi L-arjinin plazma düzeylerinin yetersizliği olabilir. Daha önce yapılmış kardiyoloji çalışmalarında 3-8 g/gün dozlarında L-arjinin'in emniyetle kullanıldığı ve akut farmakolojik etkilere yol açmadığı gösterildiğinden (Boger, 2007), bu çalışmada L-arjinin dozu 6 g/gün olarak belirlenmiştir. L-arjinin plazma düzeyleri yaş, cinsiyet ve beslenme alışkanlıklarına göre toplumdan topluma büyük değişiklikler göstermektedir. Bizim çalışmamızda hastaların önemli bir bölümünde farmakolojik olarak alınan L-arjinin ile plazma düzeyinde sağlanan yükselme normal sınırlar içinde kalmıştır. Hastalarda tedavinin L-arjinin kolunda plazma düzeylerinde ortalama 3,5 mmol/L yükselme elde edilebilmiştir. Plazma düzeylerindeki yükselme grup içi karşılaştırmalarda örneklem büyüklüğü nedeniyle istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Hastalardan alınan öykü, her görüşmede yapılan ilaç sayımları ve plazma düzeylerinde görülen yükselme hastaların önerilen dozda ilaçlarını kullandıklarını göstermektedir. L-arjinin'in belirtiler üzerinde herhangi bir etkisinin görülmemesi bu çalışmada kullanılan günlük dozlarla NMDA reseptörleri üzerindeki blokajı kaldırmaya yetecek plazma düzeylerinin elde edilememesi olabilir.

Bu çalışmada elde edilen olumsuz sonuçlar şizofrenide NMDA veya metabotropik glutamat reseptörleri üzerinden etki eden ilaçlarla yapılan bazı güçlendirme çalışmalarının sonuçlarıyla uyumluyken bazılarında ayrılmıştır.

Glutamat salıverilmesini azaltan LTG ile yapılan ekleme çalışmalarında bilişsel işlevlerde iyileşme görüldüğü bildirilmekle birlikte (Goff ve ark., 2007) yakın tarihlerde yapılan iki meta-analiz (Sommer ve ark., 2011; Porcelli ve ark., 2012) klozapin tedavisine eklenen lamotrijinin psikopatoloji ve genel işlevsellikte plaseboya üstün olmadığını göstermiştir. Yakın dönemde yapılan (Vayisoğlu ve ark., 2013) bir çalışmada da metaanalizlere uyumlu bulgular saptanmıştır.

Glutamat salıverilmesini azaltan metabotropik mGlu2/3 agonisti LY354754'ün sağlıklı gönüllülerde ketaminle oluşturulan çalışma belleği kusurlarını düzelttiği bildirilmiştir (Krystal ve ark., 2005). Hayvan çalışmalarında mGlu2/3 agonistlerinin bilişsel belirtiler üzerindeki olumlu etkileri tutarlı bir şekilde gösterilememiştir (Schlumberger ve ark., 2009). Bir diğer mGluR2/3 agonisti LY2140023'ün tek başına kullanıldığında pozitif ve negatif belirtiler üzerine olumlu etkisi olduğu ancak bilişsel belirtiler üzerinde herhangi bir etkisinin olmadığı bildirilmiştir (Patil ve ark., 2007). Şizofreni hastalarında glutamat salıverilmesini azaltarak NMDA reseptörleri dışındaki reseptörler üzerinden olan aşırımı azaltma stratejisi bazı ümit verici bulgulara rağmen tutarlı sonuçlar vermemiştir.

Şizofreni hastalarında NMDA reseptör aktivitesinin artırılmasına dönük D-sikloserin, glisin ve D-serin gibi glisin agonistlerinin, D-alanin'in veya bir endojen glisin taşıyıcısı inhibitörü olan sarkozin'in mevcut antipsikotik tedaviye eklenmesi şeklinde yapılan plasebo kontrollü çalışmaların sonuçları tutarsızdır. Daha önceden de belirtildiği gibi glisin ve D-sikloserin gibi NMDA reseptör allosterik agonistlerinin şizofreni tedavisindeki etkisini inceleyen 135 hastanın 16 hafta süreyle izlendiği çok merkezli CONSIST çalışmasının sonuçları bu ilaçların bilişsel ve negatif belirtileri üzerine plasebodan farklı etkilerinin olmadığını göstermektedir (Buchanan ve ark., 2007). Hayvan deneylerinde glisin agonistlerinin bilişsel belirtileri düzeltici etkisine muhtemelen tekrarlayan dozlarda glisin bağlanma bölgesinin aktivasyonu yoluyla hızlı bir şekilde tolerans geliştiği gösterilmiştir (Parnas ve ark., 2005). Bu bakımdan NMDA reseptörlerinden sonraki hücre içi biyokimyasal yolları hedef alan tedavilerin daha etkili olabileceği düşünülmektedir.

Nitrik oksitin guanilat siklazı aktive etmesini önleyen metilen mavisinin muhtemel etkisi, nispeten eski, küçük ölçekli klinik çalışmalarda araştırılmıştır. Manik depresif psikozlar ve şizofrenide ek tedavi olarak metilen mavisinin yararlı olabileceğini öne süren öncül klinik çalışmalar mevcuttur. (Narsapur ve Naylor, 1983; Naylor ve ark., 1986; Deutsch ve ark.,1997). Sekiz şizofreni hastasında yapılan 4 haftalık kısa bir çalışmada (Deutsch ve ark.,1997) metilen mavisıyla psikopatolojide (BPRS, CGI ve Negatif Belirtiler Değerlendirme Ölçeği'nde) iyileşme saptanmasının ardından L-lizin, fosfodiesteraz 5 inhibitörleri ve minosiklin gibi NMDA-NO-cGMP yolunu değişik düzeylerde baskılayan ilaçların şizofrenide ek tedaviler olarak denenmesini getirmiştir (Miyaoka ve ark.,2007; Reneerkens ve ark.,2009; Goff ve ark.,2011, Wass ve ark.,2011).

Nitrik oksit sentaz enzimini inhibe eden minosiklinin iki vakada 150 mg/gün dozunda antipsikotik tedaviye eklenmesinin pozitif, negatif ve bilişsel belirtilerde iyileşmeye yol açtığı bildirilmiştir (Miyaoka ve ark., 2007). Daha sonra yapılan ekleme çalışmalarında minosiklinin pozitif, negatif ve genel psikopatoloji puanları (Miyaoka ve ark., 2008) ile negatif belirtiler üzerinde (Levkovitz ve ark., 2010; Chaudhry ve ark., 2012) etkili olduğu gösterilmiştir. Minosiklinin etkisine ilişkin kesin bir sonuca varmak için başka klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

N-metil-D-aspartat reseptörleri ile etkileşmeden cGMP düzeylerini artıran fosfodiesteraz 5 inhibitörlerinin hayvan deneylerinde bilişsel belirtileri iyileştirdiği ve nöron koruyucu etkilerinin olduğu gösterilmiştir (Zhang ve ark., 2002; Prickaerts ve ark., 2004). Şizofreni hastalarında fosfodiesteraz 5 inhibitörleriyle tutarlı sonuçlar elde edilememiştir. Goff ve arkadaşları (2009) sildenafilin bellek kusurları üzerinde herhangi bir olumlu etkisinin olmadığını bildirirlerken yakın zamanda yayımlanmış başka bir çalışmada pozitif, negatif ve genel psikopatoloji puanlarında düzelme olduğu bildirilmiştir (Akhondzadeh ve ark., 2011).

Katyonik arjinin analogu olan L-lizin, L-arjinin'in merkezi sinir sistemine taşınmasını azaltmaktadır (Bogle ve ark.,1992). Sıçanlara L-lizin verilmesinin prefrontal kortekste NO düzeylerini düşürdüğünün (Finnerty, 2008) ve şizofreninin PCP modelinde bozulmuş önuyarı inhibisyonu üzerinde yararlı etkilerinin olduğunun gösterilmesi (Pålsson ve ark.,2007) şizofreni hastalarında L-lizin'in ekleme tedavisi

olarak denenmesine yol açmıştır. Wass ve arkadaşlarının (2011) çalışmasında L-lizin plasebodan farklı bulunmamıştır.

Şizofrenide glutamat-NO-cGMP yolunu farklı mekanizmalarla hedef alan ekleme çalışmalarının farklı sonuçlar verdiği görülmektedir. Yukarıda bahsedilen ekleme çalışmalarında kullanılan NMDA reseptör agonistleri NMDA reseptörlerinin glutamata yanıtını artırırken, fosfodiesteraz 5 inhibitörleri NMDA reseptörlerinden bağımsız olarak cGMP düzeylerini yükseltmektedir. L-lizin L-arjinin'in merkezi sinir sistemine taşınmasını önleyerek, minoksiklin ise NOS'u inhibe ederek NO düzeylerini düşürmektedir. Metilen mavisi bu yolu cGMP oluşumunu azaltarak baskılamaktadır.

N-metil-D-aspartat reseptörlerinin aktivasyonunu hedef alan çalışmaların sonuçları söylendiği gibi tutarsızdır.

Bizim çalışmamız NO düzeyini düşürücü tedavilerin aksine beyinde NO düzeylerinin yükseltilmesinin NMDA reseptörlerindeki muhtemel işlev azlığını düzeltebileceği varsayımına dayanmakta idi. Bu bakımdan şizofreninin hayvan modellerindeki gözlemlere dayanan diğer tedavilerden ayrılmaktadır. Diğer ekleme tedavilerinin dayanağı şizofreninin hayvan modellerinde etkili olduklarının gösterilmesi veya başka hastalık modellerinde sinir sistemini koruyucu etkilerinin saptanmış olmasıdır (Klamer ve ark., 2004a, 2004b; Wass ve ark.,2011).

Bu çalışmada, şizofreni fizyopatolojisinde öne sürülen NMDA reseptörlerindeki muhtemel işlev azlığının neden olduğu klinik belirtilerin, hastalara L-arjinin vermek suretiyle vücutta NO düzeylerinin yükseltilmesi yoluyla düzeltebileceği varsayımı doğrulanmamıştır.

7. SONUÇ ve ÖNERİLER

Bu çalışma bildiğimiz kadarıyla şizofreni hastalarında L-arjinin'in tedavi edici etkisinin araştırıldığı ilk çalışmadır. Şizofreni hastalarında mevcut tedaviye L-arjinin eklenmesinin pozitif, negatif, depresif ve bilişsel belirtiler üzerinde herhangi bir etkisi olmamıştır. Bu sonuçlar L-arjinin ekleme tedavisinin şizofrenide etkili olmadığını göstermektedir. Olumsuz sonuçlar L-arjinin'in plazma ve beyin düzeylerinin yeteri kadar yükselmemesiyle ilgili olabileceği gibi her tedavi kolunda hastaların yeterli sürelerde kalmamasıyla da ilgili olabilir.

L-arjinin'in bir ekleme tedavisi olarak şizofrenide etkili olup olmadığını ilişkin kesin bir sonuca ancak daha geniş örneklerle yapılacak uzun süreli çalışmalarla varılabilir. L-arjinin ekleme tedavilerinin yalnızca tipik antipsikotiklerle tedavi edilen hastalarda yapılması araştırmaların istatistiksel gücünü artıracaktır. Şizofreni tedavisinde var olan büyük boşluğu doldurma çabaları bir yandan yeni ilaç araştırmalarına yön verirken bir yandan da eskiden beri bilinen moleküllerin ekleme tedavileri olarak şizofreni tedavisinde denemesine yol açmıştır. Glutamat-NO-cGMP yolu üzerinden etki eden L-arjinin veya diğer ilaçlarla yapılacak yeni faz IV çalışmalar, bu ilaçların şizofreni belirtilerini tedavi etmekte yararlı olup olmayacağını gösterecektir.

KAYNAKLAR

1. Addington D., Addington J., Schissel B. (1990) A depression rating scale for schizophrenics. *Schizophr Res*; 3(4): 247-51.
2. Akhondzadeh S., Ghayyoumi R., Rezaei F., Salehi B., Modabbernia AH., Maroufi A., Esfandiari GR., Naderi M., Ghebleh F., Tabrizi M., Rezazadeh SA.(2011) Sildenafil adjunctive therapy to risperidone in the treatment of the negative symptoms of schizophrenia: a double-blind randomized placebo-controlled trial *Psychopharmacology (Berl)*.;213(4):809-15.
3. Aleman A., Kahn RS., Selten JP. (2003) Sex differences in the risk of schizophrenia evidence from meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry*; 60: 565-571.
4. Anil EA, Kivircik BB, Batur S ve ark.(2003) The Turkish version of the Auditory Consonant Trigram Test as a measure of working memory: a normative study. *Clin Neuropsychol*.; 17: 159-69.
5. Aydemir Ö., Esen Danacı A., Deveci A ve ark. (2000) Calgary Şizofrenide Depresyon Ölçeği'nin Türkçe versiyonunun güvenilirliği ve geçerliliği. *Nöropsikiyatri Arşivi*; 37: 82-6.
6. Ban TA. (2004) Neuropsychopharmacology and the genetics of schizophrenia: a history of the diagnosis of schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 28:753-762.
7. Beneke M., Rasmus W. (1992) Clinical Global Impressions (ECDEU): some critical comments. *Pharmacopsychiatry*. ; 25(4): 171-6.
8. Bernstein HG., Bogerts B., Keilhoff G. (2005): The many faces of nitric oxide in *Biol Psychiatry* ; 31: 304-307.
9. Bernstein HG., Keilhoff G., Steiner J., Dobrowolny H., Bogerts B.(2011) Nitric oxide and schizophrenia: present knowledge and emerging concepts of therapy. *CNS Neurol Disord Drug Targets Review*.;10(7):792-807.
10. Bird DC., Bujas-Bobanovic M., Robertson HA., Dursun SM. (2001) Lack of phencyclidine-induced effects in mice with reduced neuronal nitric oxide synthase. *Psychopharmacology*; 155(3):299-309.

11. Black MD., Simmonds J., Senyah Y., Wettstein J.G. (2002) Neonatal nitric oxide synthase inhibition: social interaction deficits in adulthood and reversal by antipsychotic drugs. *Neuropharmacology*, 42, 414-420.
12. Blackshaw LA., Amanda JP. and Richard LY. (2011). Metabotropic glutamate receptors as novel therapeutic targets on visceral sensory pathways *Front. Neurosci.*, | doi: 10.3389/fnins.2011.00040.
13. Bleakman D. and Lodge D. (1998). Neuropharmacology of AMPA and kainate receptors. *Neuropharmacology* 37, 1187–1204.
14. Blyler CR., Gold JM. (2000) Cognitive effects of typical antipsychotic treatment: another look, in *Cognitive Deficits in Schizophrenia*. Edited by Sharma T., Harvey PD. Oxford, Oxford University Press, pp 241-265.
15. Boger RH. (2007). The pharmacodynamics of L-arginine. *Nutr.*, 137(6 Suppl 2): 1650S-1644S.
16. Boger RH., Sydow K., Borlak J., Thum T., Lenzen H., Schubert B., Tsikas D., Bode-Boger SM. (2000) LDL Cholesterol upregulates synthesis of asymmetric dimethylarginine (ADMA) in human endothelial cells. Involvement of S-adenosylmethionine-dependent methyltransferases. *Circ Res.*; 87:99–105.
17. Boger RH., Tsikas D., Bode-Boger SM., Phivthong-Ngam L., Schwedhelm E., Frolich JC. (2004) Hypercholesterolemia impairs basal nitric oxide synthase turnover rate: a study investigating the conversion of L-[guanidino-15N₂]- arginine to 15N-labeled nitrate by gas chromatography-mass spectrometry *Nitric Oxide*; 11:1–8.
18. Bogle RG., MacAllister RJ., Whitley GS., Vallance P. (1995) Induction of NG- monomethyl-L-arginine uptake: a mechanism for differential inhibition of NO synthases? *Am J Physiol.*; 269:C750–6.
19. Bogle RG., Moncada S., Pearson JD., Mann GE. (1992). Identification of inhibitors of nitric oxide synthase that do not interact with the endothelial cell L-arginine transport. *B.J.Pharmacol.*105,768-770.
20. Buchanan RW., Jawitt DC., Merder SR. ve ark. (2007) The cognitive and negative symptoms in schizophrenia trial (CONSIST): The efficacy of

- glutamatergic agents for negative symptoms and cognitive impairments. *Am J Psychiatry*, 164: 1593-602.
21. Bujas-Bobanovic M., Bird DC., Robertson H., Dursun SM. (2000) Blockade of phencyclidine-induced effects by a nitric oxide donor. *Br J Pharmacol*, 130(5):1005-1012.
 22. Bujas-Bobanovic, M., Dursun, S.M. and Robertson, H.A. (1998). The dose-dependent effects of phencyclidine on behaviour and immediate-early genes in rats. *Br. J. Pharmacol.*, 124, 70P.
 23. Cangöz B., Karakoç E., Selekler K. (2007) İz sürme testi'nin Türk yetiskin ve yaşlı örneklemi üzerindeki standardizasyon çalışması. *Türk Geriatri Dergisi*. 10(2), 73-82.
 24. Carlsson M. L., Carlsson A. and Nilsson M. (2004). Schizophrenia: from dopamine to glutamate and back. *Curr. Med. Chem.* 11, 267–277.
 25. Castillo L., de Rojas T., Chapman TE., Vogt J., Burke JF., Tannenbaum SR., Young VR. (1993) Splanchnic metabolism of dietary arginine in relation to nitric oxide synthesis in normal adult man. *Proc Natl Acad Sci USA* ; 90:193–7.
 26. Chan WY., McKinzie DL., Bose S., Mitchell SN., Witkin JM., Thompson RC., Christopoulos A., Lazareno S., Birdsall NJ., Bymaster FP., Felder CC. (2008). Allosteric modulation of the muscarinic M4 receptor as an approach to treating schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci U S A.* ;105(31):10978-83.
 27. Chaudhry IB., Hallak J., Husain N., Minhas F., Stirling J., Richardson P., Dursun S., Dunn G., Deakin B. (2012) Minocycline benefits negative symptoms in early schizophrenia: a randomised double-blind placebo-controlled clinical trial in patients on standard treatment *J Psychopharmacol.*;26(9):1185-93.
 28. Chetty CS., Hussain S., Slikker W. and Ali SF. (1995) Effects of phencyclidine on nitric oxide synthase activity in different regions of rat brain. *Res. Comm. Alco. Subst. Abuse*, 16, 105-114.

29. Coccorello R., Moles A. (2010) Potential mechanisms of atypical antipsychotic-induced metabolic derangement: clues for understanding obesity and novel drug design. *Pharmacol Ther.* Sep;127(3):210-51.
30. Conley RR., Buchanan RW. (1997) Evaluation of treatment-resistant schizophrenia. *Schizophr Bull.*; 23: 663–674.
31. Coyle JT. (2004) The GABA –glutamate connection in schizophrenia: which is the proximate cause? *Biochem Pharmacol*,68;1507-1514.
32. Coyle JT., Tsai G. (2004) The NMDA receptor glycine modulatory site: a therapeutic target for improving cognition and reducing negative symptoms in schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl)*. ;174(1):32-8.
33. Das I., Khan NS., Puri BK., Hirsch SR.(1996) Elevated endogenous nitric oxide synthase inhibitor in schizophrenic plasma may reflect abnormalities in brain nitric oxide production. *Neurosci. Lett.* 215, 209-211.
34. Das I., Khan NS., Puri BK., Sooranna SR., de Belleruche J., Hirsch SR. (1995) Elevated platelet calcium mobilization and nitric oxide synthase activity may reflect abnormalities in schizophrenic brain *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 212, 375-380.
35. Demakis G.J. (2004) Frontal lobe damage and tests of executive processing: A meta-analysis of the Category Test, Stroop Test, and Trail Making Test. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 26, 3, ss. 441-450.
36. Deutsch SI., Rosse RB., Schwartz BL., Fay-McCarthy M., Rosenberg PB.,Fearing K. (1997) Methylene blue adjuvant therapy of schizophrenia. *Clin Neuropharmacol*, 20:357-363.
37. Dhami K., MacKay M., Maia-de-Oliveira, Hallak J., Todd K., Baker G., Dursun S. (2013) Novel Targets for Development of Drugs for Treating Schizophrenia: Focus on Glycine, D-serine and Nitric Oxide. *BCP*.23(2): 129-137.
38. Djordjević VV., Stojanović I., Stanković-Ferlez D., Ristić T., Lazarević D., Cosić V., Djordjević VB.(2010) Plasma nitrite/nitrate concentrations in patients with schizophrenia *Clin. Chem. Lab. Med*48, 89-94.

39. Downen, M., Amaral TD., Hua LL., Zhao ML., Lee SC., (1999) Neuronal nitric oxide synthase expression in developing and adult human brain. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 58, 12–21.
40. Dursun SM., Deakin JFW. (2001). Augmenting antipsychotic treatment with lamotrigine or topiramate in patients with treatment-resistant schizophrenia: A naturalistic case-series outcome study. *J Psychopharmacol*, 15(4): 297-301.
41. Erlenmeyer-Kimling L. (2000) Neurobehavioral deficits in offspring of schizophrenic parents: liability indicators and predictors of illness. *Am. J. Med. Genet.* 97, 65–71.
42. Evins AE., Fitzgerald SM., Wine L., Rosselli R., Goff DC.(2000) Placebo-controlled trial of glycine added to clozapine in schizophrenia. *Am J Psychiatry*; 157: 826–828.
43. Fakra E., Azorin JM.(2012) Clozapine for the treatment of schizophrenia. *Expert Opin Pharmacother.*; 13(13):1923-35.
44. Fatemi SH., Cuadra AE., El-Fakahany EE., Sidwell RW And Thuras P. (2000) Prenatal viral infection causes alterations in nNOS expression in developing mouse brains. *Neuroreport* 11, 1493– 1496.
45. Finnerty NJ (2008): Electrochemical sensors: in-vitro and in-vivo analysis of brain nitric oxide and regional cerebral blood flow. PhD thesis National University of Ireland, Maynooth, Department of Chemistry.
46. Freedman R., Adler LE. ve ark. (1999). Alternative phenotypes for the complex genetics of schizophrenia. *Biol Psychiatry* 45(5): 551-558.
47. Geddes J., Freemantle N., Harrison P., Bebbington P. (2000). Atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia: systematic overview and meta-regression analysis. *BMJ.*, 321, 1371-1376.
48. Genç-Açıkgöz D., Karakaş S. (1996) Bellek ve dikkat fonksiyonlarını ölçen nöropsikolojik testlerin faktör yapısı. IX. Ulusal Psikoloji Kongresi (İstanbul), Türk Psikologlar Derneği, Boğaziçi Üniversitesi Psikoloji Bölümü.

49. Gibbs SM., (2003) Regulation of neuronal proliferation and differentiation by nitric oxide. *Mol. Neurosci.* 27, 107–120.
50. Goff DC., Cather C., Freudenreich O., Henderson DC., Evins AE., Culhane MA., Walsh JP.(2009) A placebo-controlled study of sildenafil effects on cognition in schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl)*.;202(1-3):411-7.
51. Goff DC., Herz L., Posever T., Shih V., Tsai G., Henderson DC., Freudenreich O., Evins AE., Yovel I., Zhang H., Schoenfeld D. (2005) A six-month, placebo-controlled trial of D: -cycloserine co-administered. *Psychopharmacology (Berl)*.; 179:144–150.
52. Goff DC., Hill M., Barch D.(2011) The treatment of cognitive impairment in schizophrenia.*Pharmacol Biochem Behav. Review*; 99(2):245-53.
53. Goff DC., Keefe R., Citrome L., Davy K., Krystal JH., Large C., Thompson TR., Volavka J., Webster EL. (2007) Lamotrigine as add-on therapy in schizophrenia: results of 2 placebo-controlled trials. *J Clin Psychopharmacol.*; 27:582–589.
54. Goff DC., Tsai G., Levitt J., Amico E., Manoach D., Schoenfeld DA., Hayden DL., McCarley R., Coyle JT. (1999) A placebo-controlled trial of D-cycloserine added to conventional neuroleptics in patients with schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 56:21–27.
55. Gozzi A., Large CH., Schwarz A., Bertani S., Crestan V. and Bifone A. (2008). Differential effects of antipsychotic and glutamatergic agents on the pHMRI response to phencyclidine. *Neuropsychopharmacology* 33, 1690–1703.
56. Hu J., Lee JH., El-Fakanhany EE.(1996) Inhibition of neuronal nitric oxide synthase by antipsychotic drugs. *Psychopharmacology*, 114, 161-166.
57. Iwahashi K., Yoneyama H., Ohnishi T., Nakamura K., Miyatake R., Suwaki H., Hosokawa K., Ichkawa Y.(1996) Haloperidol inhibits neuronal nitric oxide synthase activity by preventing electron transfer. *Neuropsychobiology*, 33, 76-79.
58. Jablensky A. (1997) The 100 year epidemiology of-Schizophrenia. *Schizophrenia Research*; 28: 111-125.

59. Jarskog LF., Lieberman JA. (2006) Neuroprotection in schizophrenia. *J Clin Psychiatry*, 67, s9.
60. Javitt DC. et al. (1996) Role of cortical N-methyl-D-aspartate receptors in auditory sensory memory and mismatch negativity generation: implications for schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci U S A*; 93:11962–11967.
61. Javitt DC., Laruelle M. (2006). Neurochemical theories. In *Textbook of Schizophrenia*, Lieberman JA, Stroup TS, Perkins DO (editors). Washington DC: American Psychiatric Publishing, Inc.,: 85-116.
62. Javitt DC., Zukin SR. (1991). Recent advances in the phencyclidine model of schizophrenia. Review. *Am J Psychiatry*; 148(10): 1301-8.
63. Kay SR., Fiszbein A., Opler LA. (1987) The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull*; 13: 261-275.
64. Kim JS., Kornhuber HH., Schmid-Burgk W. ve ark. (1980). Low cerebrospinal fluid glutamate in schizophrenic patients and a new hypothesis on schizophrenia. *Neurosci Lett*, 20; 379-382.
65. Klamer D., Engel JA., Svensson L. (2004a) The neuronal nitric oxide synthase inhibitor, N-omega-propyl-L-arginine, blocks the effects of phencyclidine on prepulse inhibition and locomotor activity in mice. *Eur. J. Pharmacol.*, 503, 103-107.
66. Klamer D., Engel JA., Svensson L. (2004b) Phencyclidine-induced behavior in mice prevented by methylene blue. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.*, 94, 65-72.
67. Klamer D., Zhang J., Engel JA., Svensson L. (2005) Selective interaction of nitric oxide synthase inhibition with phencyclidine: behavioural and NMDA receptor binding studies in the rat. *Behav. Brain Res.* 159, 95-103.
68. Kostakoğlu AE., Batur S., Tiryaki A. ve ark. (1999) Pozitif ve negatif sendrom ölçeğinin (PANSS) Türkçe uyarlamasının geçerlilik ve güvenilirliği. *Türk Psikoloji Dergisi*; 14: 23-32.
69. Krystal JH., Abi-Saab W., Perry E, D'Souza DC., Liu N., Gueorguieva R., McDougall L., Hunsberger T., Belger A., Levine L., Breier A. (2005) Preliminary evidence of attenuation of the disruptive effects of the NMDA

- glutamate receptor antagonist, ketamine, on working memory by pretreatment with the group II metabotropic glutamate receptor agonist, LY354740, in healthy human subjects. *Psychopharmacology (Berl.)*; 179:303–309.
70. Lahti AC., Koffel B., LaPorte D. and Tamminga CA. (1995) Subanesthetic doses of ketamine stimulate psychosis in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 13, 9–19.
 71. Lane H., Huang C., Wu P., Liu Y., Chang Y., Lin P., Chen P., Tsai G. (2006) Glycine transporter I inhibitor, N-methylglycine (sarcosine), added to clozapine for the treatment of schizophrenia. *Biol Psychiatry* 60 (6): 645–9.
 72. Lee BH., Kim YK. (2008) Reduced plasma nitric oxide metabolites before and after antipsychotic treatment in patients with schizophrenia compared to controls. *Schizophr Res.* 104, 3643.
 73. Leuner K., Müller WE. (2006). The complexity of the dopaminergic synapses and their modulation by antipsychotics. *Pharmacopsychiatry*,39(Suppl 1):15-20.
 74. Levkovitz Y., Mendlovich S., Riwkes S., Braw Y., Levkovitch-Verbin H., Gal G., Fennig S., Treves I., Kron S. (2010) A double-blind, randomized study of minocycline for the treatment of negative and cognitive symptoms in early-phase schizophrenia. *J Clin Psychiatry*, 71:138-149.
 75. Lingjaerde O., Ahlfors UG., Bech P., Dencker SJ., Elgen K. (1987) The UKU side effect rating scale. A new comprehensive rating scale for psychotropic drugs and a cross-sectional study of side effects in neuroleptic-treated patients. *Acta Psychiatr Scand Suppl.*; 334: 1-100.
 76. Lisman JE., Coyle JT., Green RW., Javitt DC., Benes FM., Heckers S. and Grace AA. (2008) Circuit-based framework for understanding neurotransmitter and risk gene interactions in schizophrenia. *Trends Neurosci.* 31, 234–242.
 77. López-Muñoz F., Alamo C., Cuenca E., Shen WW., Clervoy P., Rubio G. (2005) History of the discovery and clinical introduction of chlorpromazine. *Ann Clin Psychiatry* ;17(3):113-135.

78. MacKay M., Mesut C., Glen B., Serdar D. (2010) Modulation of Central Nitric Oxide as a Therapeutic Strategy for Schizophrenia *Bulletin of Clinical Psychopharmacology* 2010;20:115-119.
79. Maia-de-Oliveira JP., Trzesniak C., Oliveira IR., Kempton MJ., Rezende TMN., Sandrolego, Baker GB., Dursun SM., Machado-de-Sousa, Hallak J.(2012) Nitric oxide plasma/serum levels in patients with schizophrenia: A systemic review and meta-analysis. *Rev Bras Psiquiatr.*;34(2):S149-162.
80. Marek GJ., Behl B. et al. (2010) Glutamatergic (N-methyl-D-aspartate receptor) hypofrontality in schizophrenia: too little juice or a miswired brain? *Mol Pharmacol* 77: 317–326.
81. Marshall M., Lewis S., Lockwood A., Drake R., Jones P., Croudace T. (2005) Association between duration of untreated psychosis and outcome in cohorts of first-episode patients: a systematic review. *Arch Gen Psychiatry*, 62, 975-983.
82. McGlashan TH. (1988) A selective review of recent North American long-term follow up studies of schizophrenia. *Schizophr Bull.*; 14: 515–542.
83. McGrath J., Saha S., Welham J. et al. (2004) A systematic review of the incidence of schizophrenia: the distribution of rates and the influence of sex, urbanicity, migrant status and methodology. *BMC Med* ; 2: 13.
84. McKinzie DL., Bymaster FP. (2012). Muscarinic mechanisms in psychotic disorders. *Handb Exp Pharmacol.*; (213):233-65.
85. Melnik T., Soares BG., Puga ME., Atallah AN. (2010) Efficacy and safety of atypical antipsychotic drugs (quetiapine, risperidone, aripiprazole and paliperidone) compared with placebo or typical antipsychotic drugs for treating refractory schizophrenia: overview of systematic reviews. *Sao Paulo Med J.*;128(3):141-66.
86. Meltzer HY. (2012) Clozapine: balancing safety with superior antipsychotic efficacy *Clin Schizophr Relat Psychoses*; 6(3):134-44.
87. Meltzer HY. (2013) Update on typical and atypical antipsychotic drugs. *Annu Rev Med.* ;64:393-406.
88. Meltzer HY., Massey BW.(2011) The role of serotonin receptors in the action of atypical antipsychotic drugs. *Curr Opin Pharmacol.*;11(1):59-67.

89. Meltzer HY., Matsubara S., Lee JC. (1989) Classification of typical and atypical antipsychotic drugs on the basis of dopamine D1, D2 and serotonin pKi values. *J Pharmacol Exp Ther*,251:238-246.
90. Miyamoto S., LaMantia AS., Duncan GE. ve ark. (2003) Recent advances in the neurobiology of schizophrenia. *Mol Interv*,3:27-39.
91. Miyaoka T., Yasukawa R., Yasuda H., Hayashida M., Inagaki T., Horiguchi J. (2008) Minocycline as adjunctive therapy for schizophrenia: an open-label study. *Clin Neuropharmacol*, 31:287-292.
92. Miyaoka T., Yasukawa R., Yasuda H., Hayashida M., Inagaki T., Horiguchi J. (2007) Possible antipsychotic effects of minocycline in patients with schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol*; 31(1):304-7.
93. Moghaddam B. (2003). Bringing order to the glutamate chaos in schizophrenia. *Neuron*,40;881-884.
94. Moghaddam B., Adams B., Verma A., Daly D. (1997). Activation of glutamatergic neurotransmission by ketamine: a novel step in the pathway from NMDA receptor blockade to dopaminergic and cognitive disruptions associated with the prefrontal cortex. *J Neurosci*. 17(8): 2921-7.
95. Möller P., Alvestrand A., Bergstrom J., Furst P, Hellstrom K. (1983) Electrolytes and free amino acids in leg skeletal muscle of young and elderly women. *Gerontology*; 29:1–8.
96. Nakano Y., Yoshimura R., Nakano H., Ikenouchi-Sugita A., Hori H., Umene-Nakano W., Ueda N., Nakamura J. (2010) Association between plasma nitric oxide metabolites levels and negative symptoms of schizophrenia: a pilot study. *Hum. Psychopharmacol*.25, 139-144.
97. Narsapur SL, Naylor GJ. Methylene blue. A possible treatment for manic depressive psychosis. *J Affect Disord*. 1983 May;5(2):155-61. PubMed PMID: 6222095.)
98. Naylor GJ, Martin B, Hopwood SE, Watson Y A two-year double-blind crossover trial of the prophylactic effect of methylene blue in manic-depressive psychosis.. *Biol Psychiatry*. 1986 Aug;21(10):915-20. PubMed PMID: 3091097.

99. Nel A., Harvey BH. (2003) Haloperidol-induced dyskinesia associated with striatal NO synthase inhibition: reversal with olanzapine. *Behav. Pharmacol.* 14, 251-255.
100. Noda Y., Yamada K., Foruwaka H. and Nabeshima T. (1995) Involvement of nitric oxide in phencyclidine-induced hyperlocomotion in mice. *Eur. J. Pharmacol.*, 286, 291-297.
101. Oliveira JP., Zuardi AW., Hallak JE. (2008) Role of nitric oxide in patients with schizophrenia a systematic review of the literature. *Curr. Psychiatry Rev.* 4, 219-227.
102. Olney JW., Farber NB. (1995): Glutamate receptor dysfunction and schizophrenia. *Arch Gen Psychiat* 52: 1007.
103. Osawa Y., Davila JC. (1993) Phencyclidine, a psychotomimetic agent and drug of abuse, is a suicide inhibitor of brain nitric oxide synthase. *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, 194, 1435-1439.
104. Palacios M., Padron J., Glaria L., Rojas A., Delgado R., Knowles R., Moncada S. (1993) Chlorpromazine inhibits both the constitutive nitric oxide synthase and the induction of nitric oxide synthase after LPS challenge. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*196, 280-286.
105. Pålsson E., Fejgin K., Wass C., Engel JA., Svensson L., Klamer D. (2007): The amino acid L-lysine blocks the disruptive effect of phencyclidine on prepulse inhibition in mice. *Psychopharmacology (Berl)* 2007, 192:9-15.
106. Pålsson E., Finnerty N., Fejgin K., Klamer D., Wass C., Svensson L., Lowry J.(2009) Increased cortical nitric oxide release after phencyclidine administration. *Synapse.*, 63, 1083-1088.
107. Pålsson E., Lowry J., Klamer D. (2010) Information processing deficits and nitric oxide signalling in the phencyclidine model of schizophrenia. *Psychopharmacology*, 212, 643-651.
108. Parnas AS., Weber M., Richardson R. (2005) Effects of multiple exposures to D-cycloserine on extinction of conditioned fear in rats. *Neurobiol Learn Mem* 83:224–231.

109. Patil ST., Zhang L., Martenyi F., Lowe SL. and et al. (2007) Activation of mGlu2/3 receptors as a new approach to treat schizophrenia: a randomized Phase 2 clinical trial. *Nature Med*, 13, 1102-1107.
110. Porcelli S., Balzarro B., Serretti A. (2012) Clozapine resistance: augmentation strategies. *Eur Neuropsychopharmacol* 22: 165-182.
111. Prickaerts J., Silk A., van Staveren WC., Koopmans G., Steinbusch HW., van der Staay FJ. et al. (2004) Phosphodiesterase type 5 inhibition improves early memory consolidation of object information. *Neurochem Int* 45:915–928.
112. Readler TJ., Bymaster FP., Tandon R. et al.(2007). Towards a muscarinic hypothesis of schizophrenia. *Mol Psychiatry*,12;232-246.
113. Remington G., Kapur S. (1999) D2 and 5HT-2 receptor effects of antipsychotics:bridging basic and clinical findings using PET.*J Clin Psychiatry* 60(suppl 10):15-19.
114. Reneerkens OA., Rutten K., Steinbusch HW., Blokland A., Prickaerts J. (2009) Selective phosphodiesterase inhibitors: a promising target for cognition enhancement. *Psychopharmacology (Berl).*; 202:419–443.
115. Revicki DA., Luce BR., Weschler JM., Brown RE., Adler MA. (1990) Cost-effectiveness of clozapine for treatment-resistant schizophrenic patients. *Hosp Community Psychiatry*;41(8):850-4.
116. Rey A. (1941) L'Examen psychologique dans le cas d'encephalopathie traumatique. *Archivesde Psychologie*, 28: 286-340.
117. Robinson D., Woerner M. G., Alvir JM., Bilder R., Goldman R., Geisler S., Koren A., Sheitman B., Chakos M., Mayerhoff D., Lieberman JA. (1999) Predictors of relapse following response from a first episode of schizophrenia or schizoaffective disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 56, 241-247.
118. Rojas GP., Poblete AC., Orellana GX., Rouliez AK., Liberman GC. (2009) Atypical antipsychotic induced weight gain and metabolic disorders *Rev Med Chil.*;137(1):106-14.
119. Sadock BJ, Sadock VA. (2007) (Çeviri Editörleri, Aydın H, Bozkurt A). Kaplan Sadock, Klinik Psikiyatri. 2. baskı. Güneş Kitabevi Ltd Şti, Ankara.

120. Schlumberger C., Pietraszek M., Gravius A., Danysz W.(2009) Effects of a positive allosteric modulator of mGluR5 ADX47273 on conditioned avoidance response and PCP-induced hyperlocomotion in the rat as models for schizophrenia. *Pharmacol Biochem Behav.*; 95:23–30.
121. Schmidt HH., Nau H., Wittfoht W., Gerlach J., Prescher KE., Klein MM., Niroomand F., Bohme E. (1988) Arginine is a physiological precursor of endothelium-derived nitric oxide. *Eur J Pharmacol.* ;154:213–6.
122. Seeman P. (1987). Dopamine receptors and the dopamine hypothesis of schizophrenia. *Synapse* ;1 :133-52.
123. Seeman P. (2006). Targeting the dopamine D2 receptor in schizophrenia. *Expert Opin. Ther. Targets* 10, 515–531.
124. Shelley AM. et al. (1991) Mismatch negativity: an index of a preattentive processing deficit in schizophrenia. *Biol Psychiatry*; 30:1059–1062.
125. Shin JK., Malone DT. ve ark. (2011) Schizophrenia: A Systematic Review of the Disease State, Current Therapeutics and their Molecular Mechanisms of Action. *Curr Med Chem*.
126. Siegel S., Sanacora G. (2012). The roles of glutamate receptors across major neurological and psychiatric disorders. *Pharmacol Biochem Behav.*;100(4):653-5.
127. Silk DB., Grimble GK., Rees RG. (1985) Protein digestion and amino acid and peptide absorption. *Proc Nutr Soc.*;44:63–72.
128. Snyder SH., Banerjee SP., Yamamura HI. and Greenberg D. (1974). Drugs, neurotransmitters, and schizophrenia. *Science* 184, 1243– 1253.
129. Snyder SH., Brecht DS. (1992) Biological roles of nitric oxide. *Sci Am*, May: 68-77.
130. Sommer IE., Begemann MJ., Temmerman A., Leucht S. (2011) Pharmacological Augmentation Strategies for Schizophrenia Patients With Insufficient Response to Clozapine: A Quantitative Literature Review. *Schizophr Bull.* 21.
131. Souci SW., Fachmann W., Kraut H. (1994) The composition of nutrients, nutrient tables, 5th edition. Medpharm Scientific Publishers, Stuttgart.

132. Souza JS., Kayo M., Tassell I., Martins CB., Elkis H. (2013) Efficacy of olanzapine in comparison with clozapine for treatment-resistant schizophrenia: evidence from a systematic review and meta-analyses. *CNS Spectr.*; 18(2): 82-9.
133. Srivastava, N.; Barthwal, M.K.; Dalal, P.K.; Agarwal, A.K.; Nag, D.; Srimal, R.C.; Seth, P.K.; Dikshit, M.(2001) Nitrite content and antioxidant enzyme levels in the blood of schizophrenic patients. *Psychopharmacology.*, 158, 140-145.
134. Stahl SM. (2000). *Essential Psychopharmacology, Neuroscientific Basis and Practical Application Second Edition*. Cambridge University Pres. Cambridge. 401-459.
135. Stefansson H., Rujescu D., Cichon S. et al. (2008) Large recurrent microdeletions associated with schizophrenia. *Nature* 455, 232– 236.
136. Suzuki E., Nakaki T., Nakamura M., Miyaoka H.(2003) Plasma nitrate levels in deficit versus non-deficit forms of schizophrenia. *J. Psychiatr. Neurosci.*, 28, 288-292.
137. Takahata R., Moghaddam B. (2000). Target Specific glutamatergic regulation of dopamine neurons in the ventral tegmental area. *J Neurochem*,75; 1775-1778.
138. Tarazi FI., Zhang K., Baldessarini RJ.(2002) Long-term effects of newer antipsychotic drugs on neuronal nitric oxide synthase in rat brain. *Nitric Oxide*, 7, 297-300.
139. Teff KL., Rickels MR., Grudziak J., Fuller C., Nguyen HL., Rickels K. (2013) Antipsychotic-Induced Insulin Resistance and Postprandial Hormonal Dysregulation Independent of Weight Gain or Psychiatric Disease. *Diabetes*. [Epub ahead of print]
140. Tollefson GD., Andersen SW., Tran PV. (1999) The course of depressive symptoms in predicting relapse in schizophrenia: a double-blind, randomized comparison of olanzapine and risperidone. *Biol Psychiatry*.46(3):365-73.

141. Tsai G., Lane H., Yang P., Chong M., Lange N. (2004) Glycine transporter I inhibitor, N-methylglycine (sarcosine), added to antipsychotics for the treatment of schizophrenia. *Biol Psychiatry* 55 (5): 452–6.
142. Tuominen HJ., Tiihonen J. and Wahlbeck K. (2005) Glutamatergic drugs for schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Schizophr. Res.* 72, 225–234.
143. van Elst LT., Valerius G., Buchert M., Thiel T., Rusch N., Bubl E., Hennig J., Ebert D. and Olbrich HM. (2005). Increased prefrontal and hippocampal glutamate concentration in schizophrenia: evidence from a magnetic resonance spectroscopy study. *Biol. Psychiatry* 58, 724–730.
144. Vayisoğlu S., Yağcıoğlu AE., Yağcıoğlu S., Karahan S., Karcı O., Gürel ŞC., Yazıcı M.K. (2013) Lamotrigine augmentation in patients with schizophrenia who show partial response to clozapine treatment *Schizophrenia Research* 143 207–214.
145. Veltman DJ., Ruhé HG. ve ark. (2010). Investigating serotonergic function using positron emission tomography: overview and recent findings. *Curr Pharm Des* 16(18): 1979-1989.
146. Walsh T., McClellan J. M., McCarthy S. E. et al. (2008) Rare structural variants disrupt multiple genes in neurodevelopmental pathways in schizophrenia. *Science* 320, 539–543.
147. Warner R., Girolamo G. (1995). *Epidemiology of mental disorders and psychosocial problems: schizophrenia*. Geneva, WHO.
148. Wass C., Klamer D., Katsarogiannis E., Pålsson E., Svensson L., Fejgin K., Bogren IB., Engel JA., Rembeck B.(2011). L-lysine as adjunctive treatment in patients with schizophrenia: a single-blinded, randomized, cross-over pilot study. *BMC Med.*;9:40.
149. Wechsler D. (1987) *WMS-R: Wechsler Memory Scale-Revised*. New York, Psychological Corporation.
150. Wiley JL., Golden KM., Bowen SE. (1997) Effects of modulation of nitric oxide on acoustic startle responding and prepulse inhibition in rats. *Eur. J. Pharmacol.*, 328, 125-130.

151. Woo TU. and et al. (2004) Density of glutamic acid decarboxylase 67 messenger RNA-containing neurons that express the N-methyl-D-aspartate receptor subunit NR2A in the anterior cingulate cortex in schizophrenia and bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry*; 61: 649–657.
152. Wu G., Morris SM. Jr. (1998) Arginine metabolism: nitric oxide and beyond *Biochem. J.* 336, 1-17 .
153. Yağcıoğlu AEA. (2007) Antipsikotik İlaçların Etki Mekanizmaları: Şizofreni Tedavisinde Atipiklik Bir Üstünlük mü? *Türk Psikiyatri Dergisi* 18(4): 364-374.
154. Yamakura T. and Shimoji K. (1999). Subunit- and site-specific pharmacology of the NMDA receptor channel. *Prog. Neurobiol.* 59, 279–298.
155. Zhang R., Wang Y., Zhang L., Zhang Z., Tsang W., Lu M. et al. (2002) Sildenafil (Viagra) induces neurogenesis and promotes functional recovery after stroke in rats. *Stroke* 33: 2675–2680.

EKLER

EK 1. Araştırma Amaçlı Çalışma İçin Aydınlatılmış Onam Formu

(Hekimin Açıklaması)

Şizofreni hastalığıyla ilgili yeni bir araştırma yapmaktayız. Araştırmanın ismi “Şizofrenide mevcut tedaviye yardımcı olarak rastgele, çift kör, çapraz geçişli, plasebo kontrollü L-arjinin eklenmesi ”dir.

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, hastalığınız için kullanmakta olduğunuz tedaviye bir aminoasit olan L-arjinin eklemek suretiyle, bazı şikayetlerinizi iyileştirmektir. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı’nda sürdürülecek bu çalışmaya katılımınız araştırmanın başarısı için önemlidir.

Eğer araştırmaya katılmayı kabul ederseniz Dr.Yasemin Koçyiğit ve Dr.Gökhan Yoca tarafından muayene edilerek bulgularınız kaydedilecektir. Muayene sonucunda doktorunuz uygun görürse bu çalışmaya alınacaksınız. Yine izniniz doğrultusunda bu çalışmayı yapabilmek için kolunuzdan 10-20 ml (1-2 tüp) kadar kan almamız gerekmektedir. Alınan kanda karaciğer, böbrek fonksiyon testleri, kan yağları, kan elektrolitleri, tiroid hormonları ve L-arjininin miktarı ölçülecektir. Ayrıca tam kan sayımı yapılacak, EKG’niz çekilecek ve hastalığınızın takibi için bir takım testler yapılacaktır. Ayrıca kadın katılımcılara gebelik testi de yapılacaktır.

Kan alınması sırasında oluşabilecek riskler:

1-) İğne batmasına bağlı olarak az bir acı duyabilirsiniz.

2-) Az bir ihtimal de olsa iğne batması sonrasında kanamanın uzaması veya enfeksiyon riski vardır.

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 görevliler, 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 sahiptir.

(Katılımcının/Hastanın Beyanı)

Sayın Dr. Yasemin Koçyiğit ve Dr.Gökhan Yoca tarafından Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya “katılımcı” (denek) 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 olacağını 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. Yasemin Koçyiğit' ve Dr. Gökhan Yoca'yı 03123051440-1445-1449 nolu iş veya 05055362094 no'lu cep telefonlardan ve HÜTF Ruh Sağlığı ve Hastalıkları 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” (denek) 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:

Hastanın 1.derece yakını
hekim

Adı soyadı, unvanı:

ünvanı:

Adres:

Tel.

İmza:

Katılımcı ile görüşen

Adı soyadı,

Adres:

Tel.

İmza:

EK.2. Şizofrenide Mevcut Tedaviye Yardımcı Olarak Rastgele Çift Kör Çapraz Geçişli, Plasebo Kontrollü L-arjinin Eklenmesi Çalışması Sosyodemografik ve Klinik Özellikler Veri Formu:

Adı ve Soyadı:

Dosya Numarası:

Adres ve Telefonu:

Yaş:

Hastalığın başlangıcı (yaş):

Cinsiyet:

Medeni Durum:

Eğitim Düzeyi:

İş:

Tanı (DSM-IV):

Mevcut Tedavi:

Medikal/Organik Hastalık Özgeçmişi: