

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

## KLOZAPİNİN KORTİKAL İNHİBİSYON ÜZERİNE ETKİLERİ

Dr. Melike KARAÇAM DOĞAN

UZMANLIK TEZİ  
Olarak Hazırlanmıştır.

ANKARA

2021



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

## KLOZAPİNİN KORTİKAL İNHİBİSYON ÜZERİNE ETKİLERİ

Dr. Melike KARAÇAM DOĞAN

UZMANLIK TEZİ  
Olarak Hazırlanmıştır.

TEZ DANIŞMANI  
Prof. Dr. Aygün ERTUĞRUL

ANKARA

2021

## TEŞEKKÜR

Tıp fakültesi öğrencilik yıllarımdan bu yana psikiyatri eğitimini almak isteme kararında en önemli etken olan, asistanlığım boyunca her konuda örnek aldığım, bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, tez dönemim boyunca çok destekleyici olan ve tez öğrencisi olmaktan mutluluk duyduğum tez danışmanım Prof. Dr. Aygün Ertuğrul'a en içten saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Araştırmanın planlanmasında ve yürütülmesindeki katkıları ve yardımları için Prof. Dr. Çağrı Mesut Temuçin, Doç. Dr. Fatma Gökçem Yıldız Sarıkaya ve Dr. Öğr. Üyesi Şeref Can Gürel'e teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimimin ilk yılından bu yana araştırma merakını bana aktaran ve kendisinden çok şey öğrendiğim Doç. Dr. Yavuz Ayhan'a, serviste birlikte çalıştığım, deneyimlerinden faydalandığım Doç. Dr. Sertaç Ak, Dr. Öğr. Üy. M. İrem Yıldız ve Dr. Öğr. Üy. Elçin Özçelik Eroğlu'na teşekkürlerimi sunarım.

Psikiyatri eğitimim sürecindeki katkı, anlayış ve desteklerinden ötürü çok değerli hocalarım Prof. Dr. M. Kazım Yazıcı, Prof. Dr. D. Berna Uluğ, Prof. Dr. Cengiz Kılıç, Prof. Dr. Suzan Özer, Prof. Dr. Başaran Demir, Prof. Dr. A. Elif Anıl Yağcıoğlu, Prof. Dr. Elif Barışkın, Prof. Dr. Emine Eren Koçak, Doç. Dr. Özlem Erden Aki, Doç. Dr. Koray Başar, Dr. Öğr. Üy. Elçin Özçelik Eroğlu ve Dr. Öğr. Üy. Talat Demiröz'e, rotasyonda bulunduğum Nöroloji ve Çocuk Ruh Sağlığı ve Hastalıkları bölümlerindeki tüm hocalarıma saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlık süresinde birlikte çalıştığımız için kendimi şanslı hissettiğim asistan, psikolog, hemşire, sekreter arkadaşlarıma, asistanlık yıllarımda ve tez sürecindeki destekleri ve arkadaşlıkları için Dr. Esra Tanrıöver, Dr. Gülhan Gülşen, Dr. Makbule Esen Öksüzoğlu, Dr. Ecem Selin Akbaş Aliyev ve Dr. Yağmur Karakuş Aydos'a ve tüm Hacettepe Üniversitesi Psikiyatri Anabilim Dalı çalışanlarına teşekkür ederim.

Eğitim hayatım boyunca bana destek ve hoşgörülerini hissettiren annem, babam ve kardeşime sevgi ve sabırları için; her zorlukta ve bu süreçte varlığıyla, desteğiyle ve sevgisiyle yanımda olan eşim Kutsal Doğan'a teşekkür borçluyum.

## ÖZET

**Karaçam Doğan Melike. Klozapinin Kortikal İnhibisyon Üzerine Etkileri. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Psikiyatri Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi. Ankara, 2021.**

Şizofrenide kortikal inhibisyon eksiklikleri alanyazında prelinik ve klinik araştırmalarla gösterilmiştir. Transkraniyel manyetik uyarım sık kullanılan, girişimsel olmayan bir ölçüm yöntemidir. Antipsikotiklerin kortikal inhibisyon üzerine etkilerini değerlendiren az sayıda çalışma vardır. Bu çalışmada 90-120 günlük klozapin tedavisinin TMU bulguları üzerine etkisi ve bulguların sağlıklı kontroller ile kıyaslanması amaçlanmıştır. Araştırmaya takip eden doktorları tarafından klozapin başlanması planlanan 10 hasta dahil edilmiş, 8 hastanın izlemi tamamlanmıştır. Hastalarla yaş ve cinsiyet bakımından eşleştirilmiş 8 sağlıklı kontrol de çalışmaya dahil edilmiştir. Hastalara tedavi başında ve sonunda Pozitif ve Negatif Belirtiler Ölçeği (PANSS), Düşünce ve Dil Bozuklukları Ölçeği (TALD), Dünya Sağlık Örgütü Yetiyitimi Değerlendirme Çizelgesi (WHODAS-II) verilmiş, bilişsel testler uygulanmış ve istirahat motor eşik (İME), kortikal sessiz süre (KSS), kısa aralıklı intrakortikal inhibisyon (KAİKİ), intrakortikal güçlenme (İKG) ve kısa latanslı afferent inhibisyon (KAİ) TMU aracılığıyla ölçülmüştür. Kontrollerde de TMU ölçümü yapılmıştır. Tedavi başında hastalar ve kontroller arasında İME, İKG ve KAİ parametrelerinde, izlem sonunda yalnızca İKG’de anlamlı fark olduğu gösterilmiştir. İzlem sonunda hastalarda KSS’de uzama, bilişsel testlerden Stroop-2 ve RİSÖT-5 performanslarında bozulma, Stroop-4 performansında düzelme gözlenmiştir. KSS’deki değişim klozapinin kortikal inhibisyonu artırdığı şeklinde yorumlanmış olup, bu değişim ile bilişsel testlerdeki değişim arasında ilişki bulunmamıştır. Bu çalışma klozapinin KAİ üzerine etkisini araştıran, ayrıca klozapinin kortikal inhibisyon parametrelerine etkisini bilişsel testlere etkisiyle karşılaştıran ilk izlem çalışmasıdır. Araştırma bulgularının şizofreni patofizyolojisi ve tedavisi konusunda alanyazına olumlu katkıları olacağı ve daha geniş örneklemlerle izlem çalışmaları ile tekrarlanmasının faydalı olacağı düşünülmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** klozapin, şizofreni, transkraniyel manyetik uyarım

Bu tez çalışması Türkiye Psikiyatri Derneği tarafından desteklenmiştir.

## ABSTRACT

**Karaçam Doğan Melike. Effects of clozapine on cortical inhibition. Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Psychiatry, Dissertation Thesis, Ankara, 2021.** Preclinical and clinical studies reported cortical inhibition deficits in schizophrenia. Transcranial magnetic stimulation (TMS) is a commonly used noninvasive measurement method. There are few studies evaluating the effects of antipsychotics on cortical inhibition. The purpose of this study is to investigate the effects of 90-120 days of clozapine treatment on TMS parameters and to compare them with healthy controls. Ten patients who were planned to initiate clozapine by their doctors were included in the study, and the follow-up of eight patients completed. Eight healthy controls matched with patients for age and sex were also included. Patients were assessed with Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS), Thought and Language Disorder Scale (TALD), and World Health Organization Disability Assessment Scale-II (WHODAS-II) and cognitive tests; also resting motor threshold (RMT), cortical silent period (CSP), short interval intracortical inhibition (SICI), intracortical facilitation (ICF) and short latency afferent inhibition (SAI) were measured by TMS at the beginning and end of the treatment. TMS parameters were measured in the controls. At the beginning, there was a difference between the patients and controls in RMT, ICF and SAI, but at the end, only ICF was different. CSP was found to be prolonged compared to baseline. Stroop-2 and RAVLT-5 scores were lower, Stroop-4 scores were higher. No correlation was found between the change in CSP and the change in cognitive tests. Prolongation of CSP shows that clozapine is associated with an increase in cortical inhibition. This is the first study to investigate the effect of clozapine on SAI. It is also the first follow-up study to compare the effect of clozapine on cortical inhibition parameters with its effect on cognitive tests. We believe that our findings will contribute to the literature on the pathophysiology and treatment of schizophrenia, and further follow-up studies with larger sample sizes are required.

**Key Words:** clozapine, schizophrenia, transcranial magnetic stimulation

This study was supported by The Psychiatric Association of Turkey.

## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	x
ŞEKİLLER DİZİNİ	xii
TABLolar DİZİNİ	xiii
1. GİRİŞ	1
1.1. Konunun Önemi ve Kapsamı	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Şizofrenide Kortikal Eksitasyon-Inhibisyon Dengesizlikleri	2
2.1.1. GABAerjik ara nöronlar	3
2.2. Şizofrenide Kortikal Eksitasyon-Inhibisyon Dengesizlikleri ile İlgili Çalışmalar	4
2.2.1. Ölümardı Çalışmalar	4
2.2.2. Manyetik Rezonans Spektroskopi (MRS) Çalışmaları	5
2.2.3. Transkraniyel manyetik uyarım (TMU) Çalışmaları	5
2.3. Şizofrenide kolinerjik iletim	8
2.3.1. Ölümardı çalışmalar	8
2.3.2. PET/SPECT Çalışmaları	9
2.3.3. Transkraniyel manyetik stimülasyon (TMU) Çalışmaları	9
2.4. Şizofrenide Bilişsel İşlevler	10
2.5. Şizofrenide Yapısal Düşünce ve Dil Bozuklukları	11
2.6. Şizofrenide Yapısal Düşünce ve Dil Bozuklukları ile Bilişsel İşlevler	12
2.6.1. Şizofrenide Bilişsel İşlevler, Yapısal Düşünce ve Dil Bozuklukları ve Kortikal İnhibisyon Parametrelerinin Değerlendirildiği Çalışmalar	13
2.7. Şizofrenide Tedaviye Direnç ve Klozapin Kullanımı	14
2.7.1. Klozapinin Etki Mekanizması ve GABA ve Muskarinik Reseptörler Üzerine Etkileri	15

2.7.2. Klozapin, Bilişsel İşlevler ve Yapısal Düşünce ve Dil Bozuklukları	16
2.7.3. Şizofrenide Klozapin ve Diğer Antipsikotiklerin Etkileriyle İlgili TMU Çalışmaları	17
2.8. Araştırma Soru ve Hipotezleri	19
3. GEREÇ VE YÖNTEM	21
3.1. Katılımcılar	21
3.1.1. Araştırmaya dahil etme kriterleri	21
3.1.2. Araştırmadan dışlama kriterleri	21
3.2. Uygulama	22
3.3. Kullanılan Ölçekler	23
3.3.1. Sosyodemografik Bilgi Formu	23
3.3.2. DSM-IV Eksen-1 Bozuklukları İçin Yapılandırılmış Klinik Görüşme (SCID-I, Structured Clinical Interview for DSM disorders)	23
3.3.3. Dünya Sağlık Örgütü – Yetiyitimi Değerlendirme Çizelgesi (World Health Organization Disability Assessment Schedule- II – WHO-DAS-II)	24
3.4. Psikopatoloji değerlendirmesi	24
3.4.1. Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (Positive and Negative Syndrome Scale for Schizophrenia, PANSS)	24
3.4.2. Düşünce ve Dil Bozukluğu Ölçeği (TALD)	25
3.5. Nörobilişsel Değerlendirme	26
3.5.1. Edinburgh El Seçimi Ölçeği	26
3.5.2. Parmak Vuru Testi	26
3.5.3. Sayı Dizisi Testi	26
3.5.4. Sözel Akıcılık	26
3.5.5. Yap/Yapma Testi (Go / No Go Test)	27
3.5.6. Stroop Testi	27
3.5.7. Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi	28
3.5.8. İz Sürme Testi – B Bölümü	29
3.5.9. Gözlerden Zihin Okuma Testi	29



3.6. Transkraniyal Manyetik Uyarım (“Transcranial magnetic stimulation:TMU”) Çalışmaları	30
3.6.1. İstirahat motor eşik (İME)	31
3.6.2. Kortikal sessiz süre çalışması (KSS)	31
3.6.3. Kısa aralıklı İntrakortikal İnhibisyon Çalışması (“short interval intracortical inhibition, KAİki”)	32
3.6.4. İntrakortikal fasilitasyon çalışması(“intracortical facilitation:İKG)	33
3.6.5. Kısa Latanslı Afferent İnhibisyon Çalışması (“Short latency afferent inhibition:KAİ)	35
3.7. İstatistiksel Analiz	36
4. BULGULAR	38
4.1. Sosyodemografik Özellikler	38
4.2. Hastaların Klinik Özellikleri	39
4.2.1. Hastaların Klozapin Tedavisine Geçişten Önceki Antipsikotik Tedavileri	39
4.3. Klozapin Tedavisinin Etkileri	40
4.3.1. Hastalık Belirtilerinde Klozapin Tedaviyle Olan Değişim	40
4.3.2. Hastaların Klozapin Tedavisi Öncesi ve Sonrasındaki Bilişsel Test Sonuçlarının Karşılaştırılması	41
4.3.3. Hastaların Klozapin Tedavisi Öncesi ve Sonrasındaki Düşünce ve Dil Bozukluklarının Karşılaştırılması	43
4.3.4. Hastaların Klozapin Tedavisi Öncesi ve Sonrasındaki Yetiyitimi Düzeylerinin Karşılaştırılması	44
4.3.5. Hastaların Klozapin Tedavisi Öncesi ve Sonrasındaki Hastalık Belirti Şiddetleri ile Yetiyitimi Düzeylerinin İlişkisi	45
4.4. TMU İle İlgili Sonuçlar	46
4.4.1. Hastaların Klozapin Tedavisi Öncesi TMU Bulgularının Sağlıklı Kontrollerle Karşılaştırılması	46
4.4.2. Hastaların Klozapin Tedavisi Sonrası TMU Bulgularının Sağlıklı Kontrollerle Karşılaştırılması	47

4.4.3. Hastaların Klozapin Tedavisi Öncesi ve Sonrasındaki TMU Bulgularının Karşılaştırılması	48
4.5. Hastalık Belirtilerindeki Değişim ile TMU Bulgularındaki Değişim Arasındaki İlişki	49
4.6. Bilişsel Belirtiler ve TMU Bulgularındaki Değişim Arasındaki İlişki	50
5. TARTIŞMA	51
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	60
7. KAYNAKLAR	62
8. EKLER	80
EK 1. Gönüllünün Demografik Bilgileri	80
EK 2. WHO-DAS-II Alanları ve Maddeleri	82
EK 3. Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (PANSS) Maddeleri	84
EK 4. Düşünce ve Dil Bozukluğu Ölçeği (Thought and Language Disorder Scale-TALD) Maddeleri	86
EK 5. Sayı Dizisi Yönergesi	87
EK 6. Stroop Testi Kayıt Formu	88
EK 7. RİSÖT Kayıt Formu	89
EK 8. İz Sürme Testi B Bölümü Formu	90
EK 9. Gözler Testi Yönergesi	91

## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

<b>AMPA</b>	: $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid
<b>APA</b>	: American Psychiatric Association
<b>BPRS</b>	: Brief Psychiatric Rating Scale
<b>COVID</b>	: Coronavirus Disease
<b>DSM-V</b>	: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders - V
<b>EEG</b>	: Elektroensefalografi
<b>EMG</b>	: Elektromiyografi
<b>ErbB4</b>	: Eritroblastik onkojen B reseptör tirozin kinaz 4
<b>FTD</b>	: Formal Thought Disorder
<b>GABA</b>	: Gama Aminobütirik Asit
<b>GABABR</b>	: Gama Aminobütirik Asit B Reseptörü
<b>GAD</b>	: Glutamik Asit Dekarboksilaz
<b>GAT-1</b>	: Gama Aminobütirik Asit Taşıyıcı - 1
<b>HÜTF</b>	: Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
<b>IDI</b>	: Birinci Dorsal İnterosseöz
<b>İKG</b>	: İntrakortikal Güçlenme
<b>İME</b>	: İstirahat Motor Eşik
<b>KAI</b>	: Kısa Latanslı Afferent İnhibisyon
<b>KAIKI</b>	: Kısa Aralıklı İntrakortikal İnhibisyon
<b>KSS</b>	: Kortikal Sessiz Süre
<b>Maks</b>	: Maksimum
<b>MEG</b>	: Manyetoensefalografi
<b>Min</b>	: Minimum
<b>mRNA</b>	: Mesajcı Ribonükleik Asit
<b>MRS</b>	: Manyetik Rezonans Spektroskopi
<b>MUP</b>	: Motor Uyarılmış Potansiyeller
<b>NMDA</b>	: N-metil D-aspartat
<b>PANSS</b>	: Positive and Negative Syndrome Scale

<b>PET</b>	: Pozitron Emisyon Tomografisi
<b>PV</b>	: Parvalbümin
<b>RİSÖT</b>	: Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi
<b>SCID-I</b>	: The Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders
<b>SOM</b>	: Somatostatin
<b>SPECT</b>	: Single-photon Emission Computed Tomography
<b>Ss</b>	: Standart Sapma
<b>TALD</b>	: Thought And Language Disorder
<b>TMU</b>	: Transkraniyel Manyetik Uyarım
<b>UAS</b>	: Uyaranlar Arası Süre
<b>WHODAS-II</b>	: World Health Organization Disability Assessment Schedule - II

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil		Sayfa
3.1.	TMU Uygulaması	31
3.2.	Kortikal Sessiz Süre Trasesi Örneği	32
3.3.	Kısa Aralıklı İntrakortikal İnhibisyon Örneği	33
3.4.	İntrakortikal Fasilitasyon Örneği	35
3.5.	Kısa Latanslı Afferent İnhibisyon Örneği	36

**TABLolar DİZİNİ**

<b>Tablo</b>	<b>Sayfa</b>
<b>4.1.</b> Katılımcıların Sosyodemografik Özelliklerinin Dağılımı	38
<b>4.2.</b> Hastaların Klinik Özellikleri	39
<b>4.3.</b> Hastaların Klozapin Tedavisine Geçişten Önceki Son Antipsikotik Tedavileri	40
<b>4.4.</b> Hastaların tedavi öncesi ve sonrasındaki PANSS puanlarının karşılaştırılması	41
<b>4.5.</b> Hastaların Klozapin Tedavisi Öncesi ve Sonrasındaki Bilişsel Test Sonuçları	42
<b>4.6.</b> Hastaların Klozapin Tedavisi Öncesi ve Sonrasındaki TALD Puanlarının Karşılaştırılması	44
<b>4.7.</b> Hastaların Klozapin Tedavisi Öncesi ve Sonrasındaki WHODAS-II Ölçek Puanlarının Karşılaştırılması	45
<b>4.8.</b> Hastaların Klozapin Tedavisi Öncesi ve Sonrasındaki WHODAS-II Puanları ile PANSS Puanlarının Korelasyonları	46
<b>4.9.</b> Hastaların Klozapin Tedavisi Öncesi TMU Bulgularının Sağlıklı Kontrollerle Karşılaştırılması	47
<b>4.10.</b> Hastaların Klozapin Tedavisi Sonrası TMU Bulgularının Sağlıklı Kontrollerle Karşılaştırılması	48
<b>4.11.</b> Hastaların Klozapin Tedavisi Öncesi ve Sonrasındaki TMU Bulgularının Karşılaştırılması	49
<b>4.12.</b> PANSS Puanlarındaki Değişim ile TMU Bulgularındaki Değişim Arasındaki Korelasyon Katsayıları	49
<b>4.13.</b> Bilişsel Test Puanlarındaki Değişim ile TMU Bulgularındaki Değişim Arasındaki Korelasyon Katsayıları	50

## 1. GİRİŞ

### 1.1. Konunun Önemi ve Kapsamı

Şizofrenide dopaminerjik bozuklukların oluşmasında NMDA aracılı eksitasyon ve GABA aracılı inhibisyon dengesindeki bozuklukların rol oynadığı bilinmektedir (1). Bu hipotezi destekleyen ölümardı çalışmalar, manyetik rezonans spektroskopi çalışmaları ve bizim de araştırmamızda kullandığımız transkraniyel manyetik uyarım çalışmaları alanyazında bulunmaktadır.

Transkraniyel manyetik uyarım (TMU) ile girişimsel olmayan ölçüm uygulamaları yapılabilmektedir. Bu ölçümler ile GABAerjik, glutamaterjik, kolinerjik yollar hakkında fikir edinilmektedir. Şizofreni hastalarında bu yöntemin kullanıldığı bir çok araştırma alanyazında bulunmaktadır. Bu çalışmaların çoğu kesitsel niteliktedir. Antipsikotiklerin TMU parametreleri üzerine etkilerini araştıran az sayıda izlem çalışması bulunmaktadır.

Klozapin tedaviye dirençli şizofrenide altın standart olan antipsikotik tedavidir. Klozapini diğer antipsikotiklerden üstün kılan mekanizmaları hakkında bir çok hipotez ve bulgu mevcuttur. Bu araştırma ile klozapinin GABA, NMDA aracılı ve kolinerjik yollar üzerine etkileri TMU aracılığıyla incelenecektir. Alanyazında klozapinin GABA ve NMDA aracılı yollar üzerinden etkilerini araştıran sadece bir izlem çalışması bulunmaktadır (2). Klozapinin kolinerjik yollar üzerine etkisini araştıran bir çalışma ise bulunmamaktadır.

Alanyazında TMU aracılı ölçülen parametrelerin psikopatoloji şiddetiyle ilişkisini araştıran yayınlar mevcuttur ve farklı bulgularla sonuçlandıkları görülmüştür. Bilişsel performans ile TMU parametrelerinin ilişkisi ise nadiren araştırılmış bir alandır. Bu çalışma ile klozapinin psikopatoloji ve bilişsel performans üzerine olan etkilerinin, TMU parametrelerine olan etkileri ile ilişkili olup olmadığı da anlaşılmalı çalışılacaktır. Araştırmamızın şizofreni patofizyolojisinin ve klozapinin etki mekanizmasının daha iyi anlaşılması için alanyazına olumlu katkıları olacağı umulmaktadır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Şizofrenide Kortikal Eksitasyon-Inhibisyon Dengesizlikleri

Şizofreni patofizyolojisinde GABA'nın etkisinden ilk kez Eugene Roberts tarafından 1972 yılında bahsedilmiştir (3). Roberts, GABAerjik nöronların nöral yollar üzerindeki inhibisyonundaki bozulmanın şizofreniye yatkınlık oluşturabileceğini öne sürmüştür (4).

Roberts, asosiyasyon korteksindeki GABAerjik ara nöronlardaki azalmanın merkezi bilgi işlemede bozulmaya neden olduğunu ve bu durumun şizofreni hastalarında görülen duyuşal bilgiyi filtreleme güçlüğünün nörobiyolojisini açıklayabileceğini savunmuştur (5).

Carlsson ise psikozda mezolimbik dopaminerjik yolların fazla aktive olmasının, bu yolların glutamaterjik geribildirim inhibisyonundaki bozulmaya bağı olduğunu belirtmiş, bu inhibisyonun ise GABAerjik ara nöronlardaki bir bozukluğa ikincil olduğundan söz etmiştir (6).

Şizofrenide NMDA reseptörü aracılı glutamat aktivitesinde azalma olduğü hipotezi, ketamin ve fensiklidin gibi NMDA reseptör inhibisyonu yapan disosiyatif anesteziklerin sağılıklı bireylerde şizofreni belirtilerine benzer tablolara sebep olmasının görülmesiyle desteklenmiştir (7,8).

Günümüzde, GABA ve glutamat arasındaki dengenin bozulmasının dopaminerjik yollardaki bozulmanın arkasında yatan birincil neden olduğü düşünölmektedir (1). Şizofrenideki sinaptik bağılantısallıkla ilgili farklılıkların kortikal GABAerjik ara nöron kaybı ile ilişkili olduğuna dair bulgular mevcut olup (9) ; basal ganglionlar, frontal, hipokampal, temporal ve interhemisferik bağılantılanma ile ilgili anormallikler bildirilmektedir (10).

Şizofreni patolojisinde ilk sözü edildiğinden bu yana geçen yaklaşık elli yıl içerisinde bu alanda yapılan birçok araştırma vardır ve GABAerjik hipotezi destekleyen bu araştırma bulgularından sırasıyla söz edilecektir.



### 2.1.1. GABAerjik ara nöronlar

GABAerjik ara nöronlar parvalbumin (PV), somatostatin (SOM) ve serotonin reseptör 3A (5HT3aR) ile işaretlenmelerine göre gruplanırlar. PV pozitif ara nöronlar, toplam ara nöronların %40'ını oluşturmaktadır. PV pozitif ara nöronların eksitasyon inhibisyon dengesinin düzenlenmesinde önemli rol oynadığı gösterilmiştir (11).

PV pozitif ara nöronların sepet, avize, iki tabakalı vb. alt tipleri mevcuttur. Şizofreni patofizyolojisinde araştırılmış olan iki alt tipi sepet ve avize hücreleridir (12). PV sepet hücreleri piramidal nöron gövde ve proksimal dendritlerinde sinaps yaparlar. Akson terminallerinden önce perisomatik yerleşimde olmaları bu hücrelerin piramidal nöronların uyarılabilirliğini kontrol etmelerini sağlar. PV avize hücreleri ise piramidal nöronların aksonal ilk segmentlerinde sinaps yaparlar.

Şizofreni hastalarında yapılan çalışmalarda genel olarak PV ara nöronlarla, özellikle PV sepet hücreleri ile ilgili anormallikler bildirilmiştir. Bunun yanında avize hücrelerinin uzantı sayıları ve uzunluklarında azalma bulunmuş, avize hücrelerinin sinaptik proteinleri ile ilgili anormallikler saptanmıştır (3).

GABAerjik ara nöronlar hızlı veya yavaş ateşleme özelliklerine göre de farklılaşırlar. PV pozitif hızlı ateşleyen ara nöronların, özellikle PV pozitif sepet hücrelerinin gama frekanslı osilasyonların oluşumu için kritik rol oynadığı bilinmektedir (13). Gama osilasyonların gücündeki değişiklikler nöronal senkronizasyonun değiştiğini ifade eder ve EEG veya MEG ölçümleri ile tespit edilebilir. Gama osilasyonlarının dikkat, bellek gibi alanlarla ilgili yolaklardaki bilgilerin bir araya getirilmesinde önemli olduğu gösterilmiştir (14).

Şizofrenide gama osilasyonlarındaki değişiklikler prefrontal korteks dahil bir çok beyin bölgesinde gösterilmiştir (14). Bu bulgular ile şizofreninin negatif ve pozitif belirtileri arasında da bağlantılar gösteren çalışma bulguları mevcuttur. Gama gücündeki azalmanın psikomotor yavaşlama ile ilişkili olduğu (15), varsanılar esnasında ise gama gücünde artış olduğu bulunmuştur (16).

## 2.2. Şizofrenide Kortikal Eksitasyon-Inhibisyon Dengesizlikleri ile İlgili Çalışmalar

### 2.2.1. Ölümardı Çalışmalar

GABA sentezi glutamatin dekarboksilasyonu ile glutamik asit dekarboksilaz (GAD) enzimi aracılığı ile olmaktadır. GAD enziminin, moleküler ağırlığına göre 65kDa GAD65 ve 67 kDa GAD 67 olmak üzere iki izoenzimi bulunmaktadır. GAD 65, ağırlıklı olarak akson terminalleri ve sinaptik vezikül membranları üzerinde bulunur. GABA'nın ihtiyaç halinde hızlı sentezinden sorumludur. GAD67 ise sitozolde bulunur, GABA sentezinin çoğunu bu izoenzim gerçekleştirmektedir. Öncelikle veziküler olmayan salıverilme ile ilişkilidir; dolayısıyla bazal GABA düzeyinden sorumludur (17).

Ölümardı çalışmalarda şizofrenide PV pozitif ara nöronlarda GAD67 enziminin ekspresyonunda azalma olduğu gösterilmiştir (17). Parvalbumin pozitif ara nöronlarda GAD67 ekspresyonunda azalma bulgusu birçok çalışmada beynin farklı bölgelerinde tekrarlanmıştır. Dorsolateral prefrontal korteks (18,19,20,21,22,23,24,25), anterior singulat korteks (26,27,28), primer motor korteks ve primer vizüel korteks (28), superior temporal girus (29), serebellar korteks (30), orbitofrontal korteks, kaudat ve nükleus akümbens (31).

GABA taşıyıcısı GAT-1 proteini presinaptik nöronlarda bulunur ve GABA'nın sinaptik geriliminden sorumludur. GAT-1 seviyesindeki azalma sinapslarda GABA'nın artışına neden olur. Ölümardı birçok çalışmada şizofreni hastalarında GAT-1 proteininin mRNA seviyelerinde azalma tespit edilmiştir (17).

Bu çalışmalarda beynin birçok bölgesinde (dorsolateral prefrontal korteks (21,32,33,34) Broadmann 42 işitsel asosiyasyon bölgesi (35), anterior singulat korteks, primer görme korteks ve primer motor korteks (28)) özellikle PV pozitif GABAerjik ara nöronlarda, GAT-1 mRNA ekspresyonunun azaldığı gösterilmiştir (17).

Nöropeptid Y, somatostatin ve kolesistokinin gibi GABAerjik iletimle ilgili belirteçlerin mRNA seviyelerinin de şizofreni hastalarında azaldığı gösterilmiştir (28).

GABA-B reseptör (*GABABR*) geni, şizofreni için risk faktörü olan genetik lokuslardan biri olarak gösterilen 6p21.332 bölgesinde bulunmaktadır ve şizofreni hastalarının beyinlerinde *GABABR* ekspresyonunun azaldığı bulunmuştur (36). Bu

bulguları destekleyen başka bir çalışma bulgusu ise şizofrenide *GABRB2* ve *GAD1* genlerinde polimorfizmlerin tespit edilmiş olmasıdır (37).

### 2.2.2. Manyetik Rezonans Spektroskopi (MRS) Çalışmaları

MRS kullanılarak beyinde istenen bir bölgenin biyokimyasal içeriği hakkında frekans-sinyal şiddeti spektrumu şeklinde bilgi edinilebilir. GABA'nın in vivo ölçümü proton MRS (<sup>1</sup>H-MRS) kullanılarak yapılabilir (38).

Bu alanda yapılmış çalışma sayısı azdır ve bulguları farklılık göstermektedir:

Birçok çalışmada farklı beyin bölgelerinde GABA seviyelerinin daha düşük olduğu (39,40,41,42,43,44,45), bazı çalışmalarda GABA seviyelerinin farklı olmadığı (39,41,42,43,46,47), daha az çalışmada ise GABA seviyelerinin yüksek olduğu (46,48) bulunmuştur (17).

2016 yılında yapılmış olan bir metaanalizde şizofreni hastalarında sağlıklı kontrollerde yapılan ölçümlere kıyasla beyin bölgelerinde GABA seviyelerinde bir farklılık tespit edilmemiştir. Öte yandan, dahil edilen her çalışma için GABA seviyeleri, ölçülen beyin bölgelerine göre standardize edildiğinde, şizofreni grubunda sağlıklı kontrollere kıyasla GABA seviyelerinin düşük olduğu bulunmuştur (49).

Bir çalışmada tedavi almayan hastalarda mediyal prefrontal kortekste GABA artışı, başka bir çalışmada ise tedavi almayan hastalarda oksipital kortekste GABA'da azalma tespit edilmiş olup kullanılan ilaçların karıştırıcı faktör olabileceği öne sürülmüştür (40,46,50).

Bu alandaki bir başka gelişme ise çalışmalarda bulunan GABA seviyelerinin şizofrenide GABA sentezinde görev alan risk genleri ile ilişkilendirilmesidir. *ErbB4* rs7598440 genotipinin kortikal GABA konsantrasyonu ile ilişkili olduğu (51), *GAD1* rs1978340 ve rs769390 polimorfizmlerinin anterior singulat kortekste GABA konsantrasyonu ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (52).

### 2.2.3. Transkraniyel manyetik uyarım (TMU) Çalışmaları

Kortikal uyarılabilirliğin değerlendirilmesinde en sık kullanılan elektrofizyolojik yöntemler hedeflenen kortikal bölgelerde geçici nöral etkinlik oluşturan transkraniyel

manyetik uyarım (TMU) ile gerçekleştirilen çalışmalardır. Beynin farklı bölgeleri arasındaki anatomik ve işlevsel bağlantıların, nöronal bir sistemin diğerleri üzerine olan etkilerinin anlaşılmasında TMU girişimsel olmayan, zamansal çözünürlüğü yüksek, in vivo ve güvenli elektrofizyolojik bir yöntemdir (53).

TMU çalışmaları ile çeşitli fizyolojik ve patofizyolojik durumlarda kortikal uyarılabilirliği belirleyen nörotransmitter ve reseptörleri ile ilgili nesnel veriler elde edilebilmektedir. Bu amaçla en sık kullanılan yöntemler, aşağıda belirtilen ve çalışmamızda da kullanılan yöntemlerdir:

**İstirahat motor eşik:** Kortikospinal uyarılabilirlik ile ilgili yaygın kullanılan bir ölçüm olup voltaj-bağlı Na kanalları ve AMPA glutamat reseptörleri rol alır (54).

**Kortikal sessiz süre:** Süregiden istemli kas aktivitesinde tekli TMU uyarımı sonrası gerçekleşen 200-300 ms'lik baskılanmayı ifade eder. İlk 50-75 ms spinal inhibitör devreleri, sonraki bölümü ise esas olarak motor kortekste gerçekleşen inhibisyonu yansıtır. Esas olarak GABA<sub>B</sub> reseptörlerinin üzerinden oluşmaktadır (55).

**Kısa aralıklı intrakortikal inhibisyon ("short interval intracortical inhibition:KAİKi"), intrakortikal güçlenme("intracortical facilitation, İKG):** Eşikaltı bir koşullayıcı uyarıyı takiben eşik üstü test uyarımı ile 1-6 ms uyarı aralığı sürelerde (interstimulus interval, UAS) larda test uyarımı ile elde edilen MUP yanıtı inhibe olurken (**KAİKi**), 8-30 ms ISI'larda fasilite (**İKG**) olur. İtrakortikal ara nöronlarda ve kortikal uyarılabilirlikte değişiklikleri yansıtan KAİKi ve İKG esas olarak GABA<sub>A</sub> olmak üzere GABA<sub>B</sub>, NMDA, norepinefrin, 5-HT<sub>1B/1D</sub> reseptörleri üzerinden oluşmaktadır. Kısa aralıklı inhibisyonun oluşması ile GABA-A reseptörüne agonist bağlanmasıyla kortekste oluşan elektriksel uyarım eş zamanlı olmaktadır (56). GABA-A reseptör agonistleri varlığında kısa aralıklı inhibisyonun arttığı gösterilmiştir (57). Kısa aralıklı inhibisyonun GABA-A ara nöronları aracılığı olduğu ve muhtemelen  $\alpha$ -2,3 reseptör alt ünitesi ile ilişkili olduğu öne sürülmektedir (58).

**Kısa latanslı afferent inhibisyon çalışması ("Short latency afferent inhibition, KAİ):** El kaslarında TMU ile elde edilen MUP yanıtının, öncesinde verilen elektriksel uyarım ile baskılanmasını ifade eder. Esas olarak kolinerjik sistem üzerinden

gerçekleşmekle birlikte, oluşmasında GABA<sub>A</sub> reseptörlerinin de rolü gösterilmiştir (57,59).

Transkraniyel manyetik uyarım parametrelerinin değerlendirildiği çalışmalar, şizofreni hastalarında kortikal inhibisyonda bozulma olduğunu düşündürmektedir.

Hastalığın farklı dönemlerinde kortikal inhibisyonda bozuklukların olduğu düşünülmektedir. Kısa aralıklı intrakortikal inhibisyon parametresinde ilk atak psikozda (60), yakın zamanda tanı alan hastalarda (61) ve kronik hastalarda (62) azalma bildirilmiştir ve bu bulgular farklı çalışmalarda da tekrarlanmıştır. Bu bulgular ile kortikal inhibisyondaki bozuklukların hastalık belirtilerinin başlamasından daha önce de mevcut olduğu öne sürülebilir.

Bu bulguların yanı sıra literatürde kısa aralıklı intrakortikal inhibisyonun şizofrenide değişmediğini bildiren çalışmalar (61,63,64) ve artmış olduğunu bildiren bir çalışma mevcuttur (65).

Kortikal sessiz sürenin artmış olması kortikal inhibisyonun bozulduğuna dair başka bir gösterge olup, şizofrenide sağlıklı kontrollerle kıyaslandığında kortikal sessiz sürenin artmış olduğu da literatürde tekrarlanan bir bulgudur (60,63,66,67). Öte yandan alanyazında kortikal sessiz sürenin şizofrenide azalmış olduğunu bildiren çalışma da bulunmaktadır (68).

Kısa aralıklı intrakortikal inhibisyon (KAİKi) parametresinin değerlendirildiği 12 çalışmanın metaanalizinde şizofreni hastalarında kısa aralıklı intrakortikal inhibisyonda anlamlı azalma olduğu, bu etkinin yaş ve ilaç kullanımından bağımsız olduğu bildirilmiştir. Aynı metaanalizde kortikal sessiz sürenin (KSS) değerlendirildiği 11 çalışmanın sonucunda şizofreni ve sağlıklı kontroller arasında fark olmadığı bulunmuştur (69). Bu çalışma bu alanda yapılmış olan tek metaanalizdir.

Kortikal uyarılabilirliğin değerlendirilmesinde kullanılan bir diğer parametre olan ve oluşmasında NMDA reseptörlerinin rolü olan intrakortikal güçlenme (İKG) bir çok örnekte değerlendirilmiştir. Şizofreni geliştirme riski olan bireylerde, ilk atak şizofrenide, tedavi alan ve almayan kronik şizofreni hastalarında kontrollerden farklı olmadığı gösterilmiştir (70).

### 2.3. Şizofrenide kolinerjik iletim

Şizofrenide kolinerjik iletimin azaldığı ve bu durumun bilişsel bozulmalara yol açtığı ve bunun yanı sıra psikotik semptomlardan da sorumlu olabileceği öne sürülmüştür. Bu hipoteze göre muskarinik iletimin azalması şizofrenide dopaminerjik sistem etkinliğinde artışa yol açmaktadır, dolayısıyla psikotik semptomlar bu yolla oluşmaktadır (71).

Şizofreni hastalarında antikolinerjik kullanımının psikotik belirtileri kötüleştirdiğine dair bulgular mevcuttur (72). Ayrıca polisomnografik (73) ve endokrinolojik (74) bulgular şizofreni hastalarında merkezi antikolinerjik tonusun artmış olduğunu düşündürmektedir.

#### Şizofrenide kolinerjik iletimin azalmasıyla ilgili çalışma bulguları

##### 2.3.1. Ölümardı çalışmaları

Şizofreni hastalarında ölümardı araştırmalarda muskarinik reseptörlerin farklı beyin bölgelerinde azalmış olduğu birçok kez tekrarlanmış bir bulgudur:

- Kaudat ve putamende M1, M2 ve M4 (75,76)
- Prefrontal kortekste M1 ve M4 (77)
- Dorsolateral prefrontal kortekste M1 (78)
- Frontal kortekste M1 (79)
- Hipokampusta M1 ve M4 (80)
- Anterior singulat kortekste M1 ve M4 (81)
- Superior temporal girusta M1 ve M4 (82)

reseptörlerinde azalma tespit edilmiştir.

Bu bulgular ile bazal önbeyinden gelen kolinerjik yollarda olan bir patolojinin ilgili bölgelerdeki muskarinik reseptörlerin azalmasına sebep olabileceği düşünülmüştür (83).

### 2.3.2. PET/SPECT Çalışmaları

Ölümdürü çalışmalarla desteklenen bulgular sıklıkla yaşlı ve uzun süreli antipsikotik kullanımı olan kronik hastalara dair verileri yansıtmaktadır. Muskarinik reseptörlerle ilgili bulguların in vivo çalışmalarla desteklenmesi [123I]IQNB SPECT kullanan araştırmalarla mümkün olmuştur. Bu araştırmalarda [123I]IQNB iyonunun beş farklı muskarinik reseptöre de bağlanabilmesinden faydalanılmıştır. Şizofreni hastalarında sağlıklı kontrollere kıyasla, kaudat, putamen, talamus, medial ve lateral frontal, temporal ve oksipital kortekslerde muskarinik reseptöre bağlanmanın daha az olduğu tespit edilmiştir. Muskarinik reseptöre bağlanma oranındaki azalma en yüksek kaudatta, %33 oranında olup, en az oksipital kortekste, %20 oranında bulunmuştur. Ayrıca, pozitif belirtilerin striatum ve frontal korteksteki muskarinik reseptöre bağlanma ile ters orantılı olduğu gösterilmiştir (84) .

Klozapin kullanmakta olan 8 şizofreni hastası ve 12 sağlıklı kontrolle yapılan [123I]IQNB SPECT çalışmasında da klozapin kullanan kişilerde muskarinik reseptör bağlanmasındaki azalma oranının basal ganglia için %45, kortekste %58, ponsta %66 ve talamusta %79 olduğu gösterilmiştir (85). Aynı grubun bir önceki çalışmasıyla kıyaslandığında muskarinik reseptöre bağlanmadaki azalmanın klozapin kullananlarda daha fazla olduğu görülmektedir (84). Bu durumun klozapinin ekstrapiramidal yan etkileri düzeltici etkisini açıklayabileceği düşünülmektedir (85).

### 2.3.3. Transkraniyel manyetik stimülasyon (TMU) Çalışmaları

**Kısa latanslı afferent inhibisyon çalışması ("Short latency afferent inhibition, KAI);** el kaslarında TMU ile elde edilen MUP yanıtının, öncesinde verilen elektriksel uyarım ile baskılanmasını ifade eder. Esas olarak kolinerjik sistem üzerinden gerçekleşmekle birlikte oluşmasında GABA<sub>A</sub> reseptörlerinin de rolü gösterilmiştir (58,86).

Şizofrenide kısa latanslı afferent inhibisyonun değerlendirildiği bir çalışma bulunmaktadır.

On iki şizofreni hastası ve eşleştirilmiş sağlıklı kontrollerin değerlendirildiği bir çalışmada şizofreni hastalarında motor kortekste KAI yanıtında farklılık yokken,

dorsolateral prefrontal kortekste KAI yanıtının sağlıklı kontrollere kıyasla azalmış olduğu gösterilmiştir (87).

#### 2.4. Şizofrenide Bilişsel İşlevler

Şizofrenide bilişsel işlevlerde görülen bozukluklar hastalığın ana belirti kümelerinden biri olarak kabul edilmektedir. Bilişsel bozukluklar, hastalığın diğer belirtilerine nazaran işlevsellikle daha çok ilişkilidir. Şizofrenide en sık etkilenen bilişsel alanlar; yürütücü işlevler, dikkat, algısal/motor işleme, dikkati sürdürme, sözel öğrenme ve bellek, sözel ve uzamsal çalışma belleği ve sözel akıcılıktır (88).

Şizofrenide bilişsel işlevleri değerlendiren yakın dönemdeki yüz çalışmanın metaanalizinde bütün bilişsel test skorları sağlıklı kontrollere kıyasla düşük bulunmuştur (Ortalama etki büyüklüğü,  $g=-1.03$ ). Özellikle işleme hızı ( $g=-1.03$ ) ve epizodik bellekte ( $g=-1.23$ ) bu düşüş belirgindir.

Şizofrenide etkilenen bir diğer bilişsel alan ise sosyal biliştir. Sosyal biliş, başkalarının niyetlerini ve eğilimlerini anlayabilme kapasitesi olarak tanımlanabilir (89). İletişim, iş hayatı, bağımsız yaşama becerisi gibi alanlardaki işlevselliğin sosyal bilişteki kusurlardan önemli ölçüde etkilendiği bilinmektedir.

Sosyal biliş beş ana kategoriyle değerlendirilebilir: Zihin kuramı, sosyal algılama, sosyal bilgi, atıfsal yanlılık, duygu algılama.

**Zihin kuramı**, başkalarının kendininkinden farklı zihin durumlarına sahip olabildiğini kavrayabilme ve bu zihin durumlarının içeriğine dair varsayımlarda bulunabilme becerisidir. Bu terim ilk kez 1978 yılında primatologlar tarafından şempanzelerin aynı türün diğer bireylerinin zihin durumları hakkında varsayımda bulunabileceklerinin belirtildiği yayında kullanılmıştır (88).

Psikoz geliştirme riski yüksek olan bireyler, ilk psikotik atak ve kronik şizofrenide sosyal bilişin değerlendirildiği bir çok çalışma mevcuttur. Bu çalışmalarda şizofrenide zihin kuramı becerilerine dayanan bir çok alanda bozukluklar bildirilmiştir: yanlış inançları anlama (90), başkalarının niyetlerini anlamak (91,92), sosyal ipuçlarını çözmek (93), başka birinin zihin durumunu anlayabilmek (94,95) ve pot kırmayı



anlayabilmek (96,97). İlk psikotik atakta (93,98) ve psikoz geliştirme riski yüksek olan kişilerde (98,99) de benzer şekilde bozukluklar mevcuttur.

## 2.5. Şizofrenide Yapısal Düşünce ve Dil Bozuklukları

Çağrışım bozukluğu, Bleuler (1911) tarafından şizofreninin dört temel belirtisi içerisinde tanımlanmış ve bunların en önemlisi olarak görülmüştür (100). Kraepelin (1919) ise şizofreninin bir düşünce bozukluğu olabileceğini öne sürmüştür. Kraepelin, konuşmada ağır bozulma görülen hastaları bir alt tip olarak şizofazi terimiyle tanımlamıştır (101).

Yapısal (formal) düşünce bozukluğu hedefe yönelik ve mantıklı bir düşünce sürecindeki bölünmeyi ifade etmektedir. Düşünce ve dil bozuklukları şizofreniye özel bulgular değildir, mani, depresyon gibi birçok ruhsal rahatsızlıkta ve bazı sağlıklı kişilerde de görülebilmektedir (102).

Yapısal düşünce bozukluğu (FTD), kesitsel araştırmalarda şizofreni hastalarında %27-80, şizoafektif bozuklukta %60, major depresyonda %53 oranında bildirilmektedir. Yapısal düşünce bozukluğunun izlemde nasıl seyrettiğine dair az veri bulunmaktadır. Düşünce bozukluğu akut psikotik atakların yatışması ile sıklıkla düzelme göstermekte ve bir sonraki atağa kadar sabit düzeyde seyretmektedir (102).

Yapısal FTD pozitif ve negatif olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Pozitif FTD şizofrenide dezorganizasyon belirtileri içinde değerlendirilmektedir ve raydan çıkma, çağrışımlarda gevşeme, basınçlı konuşma, neolojizm, manyeristik konuşma gibi bulguları içermektedir (102).

Negatif FTD ise düşünmenin yavaşlaması, konuşmanın fakirleşmesi gibi konuşma ve düşüncede nicel bir eksiklikle karakterize ise olup tipik olarak kronik şizofreni ya da akut depresyonda görülmektedir (102).

Bir izlem çalışmasında şizofreni hastalarının dörtte birinin kronik pozitif FTD gösterdiği, başka hastalıklarda bu oranın çok daha düşük olduğu bildirilmiştir (103). İzlemde negatif FTD'nin devam etmesinin ise sosyal işlevselliğin kötü olmasıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir (104).

Bu belirtiler aynı zamanda öznel ve nesnel belirtiler olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Öznel pozitif yapısal düşünce ve dil bozukluklarına basınçlı düşünme ve düşüncelerin birbirine karışması, öznel negatif yapısal düşünce ve dil bozukluklarına ruminasyon, konuşmayı kavrama bozukluğu ve düşünce durması örnek verilebilir (102).

## 2.6. Şizofrenide Yapısal Düşünce ve Dil Bozuklukları ile Bilişsel İşlevler

Şizofrenide yapısal düşünce bozukluklarının sözel akıcılık, yürütücü işlevler, dikkat ve işlem belleği performanslarıyla ilişkili olduğu literatürde tekrarlanan bir bulgu olup, pozitif FTD ve negatif FTD'nin farklı bilişsel işlevlerle ilişkili olabileceği öne sürülmektedir (105).

2019 yılında yapılan bir metaanalize şizofrenide yapısal düşünce bozuklukları ve nörobilişsel işlevlerdeki bozulma arasındaki ilişkiyi değerlendiren 50 çalışma dahil edilmiştir (105). Planlama/problem çözme, akıcılık, inhibisyon ve işlem belleğini içeren dört yürütücü işlev alanı ile FTD arasında ilişki olduğu ve bu ilişkinin pozitif ve negatif FTD için farklılık gösterdiği bulunmuştur. Planlama ve işlem belleğindeki bozuklukların her iki alanla, inhibisyon eksikliklerinin pozitif FTD ile, akıcılıktaki bozulmanın ise negatif FTD ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu sonuç, pozitif FTD ile yürütücü işlevler arasındaki ilişkinin inhibisyonun yapılamamasından kaynaklı olabileceği, bu durumun planlama ve işlem belleğinde bozulmaya sebep olabileceği şeklinde yorumlanmıştır. Buna karşılık, negatif FTD ile yürütücü işlevler arasındaki ilişkinin girişimde bulunabilme/ başlatabilme (*initiation*) eksikliklerinden temel alabileceği düşünülmüştür. FTD ve yürütücü işlevler arasındaki ilişkinin frontal lob anormalliklerinden köken alabileceği öne sürülmüştür (105).

2002 yılında yapılan bir metaanalize ise 26 çalışma dahil edilmiş, yürütücü işlevler ve FTD arasında orta seviyede bir ilişki gösterilmiştir (Etki büyüklüğü =0.36). Dahil edilen beş çalışmanın metanalizinde ise semantik bellek ve FTD arasında güçlü bir ilişki gösterilmiştir (Etki büyüklüğü=0.42) (106).

Mutlu ve arkadaşlarının yakın zamanda ülkemizde yaptıkları bir çalışmada şizofreni hastalarında yapısal düşünce ve dil bozukluklarının bilişsel işlevlerle ilişkisi

incelenmiş, nesnel pozitif FTD'nin yürütücü işlevlerde bozulmayla, nesnel negatif FTD'nin ise işlem belleği, semantik akıcılık, yürütücü işlevler, soyut düşünme ve yanıt inhibisyonunda bozulmayla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Öznel negatif FTD ile sözel akıcılığın negatif yönde, öznel pozitif FTD ile leksikal sözel akıcılığın pozitif yönde korelasyon gösterdiği bulunmuştur (107).

### **2.6.1. Şizofrenide Bilişsel İşlevler, Yapısal Düşünce ve Dil Bozuklukları ve Kortikal İnhibisyon Parametrelerinin Değerlendirildiği Çalışmalar**

Son üç yıl içerisinde tanı almış şizofreni hastalarında kısa aralıklı intrakortikal inhibisyondaki azalma ile işlem belleği performansındaki bozulmanın anlamlı korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (108). Sigara içmeyen şizofreni ya da şizoafektif bozukluk tanılı hastalarda da gösterilmiş olan bu bulgu ile GABA-A aracılı inhibisyonda bozulma olmamasının işlem belleği performansı ile ilişkili olabileceğini öne sürülmüştür (109).

Şizofrenide kısa aralıklı intrakortikal inhibisyonun bilişsel test performanslarıyla ilişkisinin değerlendirildiği başka bir çalışmada ise görsel reproduksiyon, semantik akıcılık, Stroop ve Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi (R-İSÖT) test performansı ile arasında pozitif yönde korelasyon saptanmıştır (66).

Şizofreni hastalarında dorsolateral korteksten TMU-EEG aracılı yapılan ölçümde dorsolateral prefrontal korteks ölçümünde kısa latanslı afferent inhibisyon (SAI) ile iz sürme B testi puanı ile A testi puanının oranı ile değerlendirilen yürütücü işlevler arasında korelasyon bulunmuştur (87).

Hiç tedavi almamış şizofreni hastalarında sosyal biliş kusurları ile kısa aralıklı intrakortikal inhibisyondaki azalma arasında anlamlı bir ilişki olduğunu gösterilmiştir (110).

Bu bulgular doğrultusunda, şizofreni hastalarında eksitasyon inhibisyon dengesindeki bu bozuklukların bilişsel işlevlerle ilişkili olduğu düşünülebilir. Bilişsel işlevlerle ilişkisi gösterilmiş olan gama gücünün oluşumunda inhibitor GABAerjik aranöronların yol oynadığı ve şizofreni hastalarında gama osilasyonlarında bozulmalar olduğu bilinmektedir. Bu bulgular da şizofrenideki eksitasyon inhibisyon

dengesindeki bozukluklarla bilişsel işlevler arasındaki bağlantıyı kurmamıza yardımcı olabilir.

Literatürde şizofreni hastalarındaki yapısal düşünce bozukluğunun etiolojisini araştıran elektrofizyoloji çalışmaları bulunmaktadır. Şizofrenide düşünce bozukluğu ile olaya ilişkin potansiyeller arasındaki ilişkinin değerlendirildiği çalışmalarda, P300 genliğinin şizofrenideki düşünce bozukluğu ile negatif yönde korelasyon gösterdiği bulunmuştur (111).

Sonuç olarak, şizofrenide bilişsel işlevler ile kortikal inhibisyon arasındaki ilişkisi inceleyen çalışma sayısı azdır ve şizofrenide yapısal düşünce bozukluğu ile kortikal inhibisyon parametreleri arasındaki ilişkiyi değerlendiren bir çalışma bulunmamaktadır.

## **2.7. Şizofrenide Tedaviye Direnç ve Klozapin Kullanımı**

Şizofrenide tedaviye yanıt önceden pozitif psikotik belirtilerin düzelmesi ile ifade edilirken, günümüzde yalnızca hastalık belirtilerinin remisyonu değil, genel iyilik hali, bilişsel işlevler, yaşam kalitesi, işlevsellik ile birlikte değerlendirilmektedir. Bu durumda hastaların %40-55'inde tedaviye rağmen belirtilerin önemli ölçüde sürdüğü, hastaların %10'unda ise tamamen ve kalıcı bir biçimde yetiyitimi olduğu bildirilmektedir (112).

Kane ve arkadaşları 1988 yılında tedaviye direnç ölçütlerini belirtmişlerdir:

- 1) Süreğen pozitif psikotik belirtiler: Kısa Psikiyatrik Değerlendirme Ölçeğinde (Brief Psychiatric Rating Scale, BPRS) 4 pozitif belirtiden en az ikisinin  $\geq 4$  olması.
- 2)  $\geq$  Orta şiddette ve süreğen hastalık: Toplam BPRS puanı  $\geq 45$  ve Klinik Genel İzlenim Ölçeği (Clinical Global Impression Scale) puanı  $\geq 4$  olmalı
- 3) Son beş yılda sosyal ve/veya mesleki işlevsellikte iyilik dönemi olmaması
- 4) Tedaviye yanıt: Son beş yılda birinci kuşak antipsikotiklerle (en az iki farklı kimyasal sınıftan)  $\geq 1000$  mg/gün klorpromazin eşdeğeri dozlarında, altı haftalık en az üç tedavi dönemi olması ve BPRS skorunda  $<20$  iyileşme olması veya 6 haftalık 10-60 mg haloperidole intolerans (113).

En az iki farklı gruptan antipsikotiklerin yeterli doz ve yeterli sürede kullanılmasına rağmen yanıt alınamayan durumlarda klozapin tedavisine geçilmesi önerilmektedir (114). Tedaviye dirençli şizofrenide 6 hafta ile bir yıl süre arasındaki klozapin tedavisiyle %30-62 oranında klinik düzelme bildirilmiştir (115).

Amerikan Psikiyatri Birliği'nin (American Psychiatric Association, APA) Şizofreni Hastalarında Tedavi Rehberinde de hastada tedaviye dirençli şizofreni tanısı konulduğunda klozapinin önerilmesinin gerektiği belirtilmiştir. Klozapinin, tedaviye yanıt veren (belirtilerde en az %20 oranında azalma olması) ancak halen ciddi belirtileri olan veya işlevselliğinde bozulma olan hastalarda da uygun olabileceği; klozapinin gerektiğinden daha az kullanılmakta olduğu, bir çok hastanın klozapinin daha erken düşünülmesinden fayda göreceği eklenmiştir.

APA rehberinde özkıyım girişimi riski olan veya özkıyım düşünceleri başka tedavilere rağmen devam eden şizofreni hastalarında ve saldırganlık riskinin başka tedavilere rağmen devam ettiği şizofreni hastalarında da klozapine geçilebileceği önerilmektedir (116).

### **2.7.1. Klozapinin Etki Mekanizması ve GABA ve Muskarinik Reseptörler Üzerine Etkileri**

Klozapin dibenzodiazepinler ailesine ait olup, dopaminerjik D1, D2, D3, D4, serotonerjik 5-HT<sub>2A</sub>, 5-HT<sub>2C</sub>, 5-HT<sub>3</sub>, 5-HT<sub>6</sub>, 5-HT<sub>7</sub>, adrenerjik  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$ , histaminik H<sub>1</sub>, muskarinik M<sub>1</sub>, M<sub>2</sub>, M<sub>3</sub>, M<sub>5</sub> reseptörlerine antagonist, serotonerjik 5-HT<sub>1A</sub> reseptörüne kısmi agonist, muskarinik M<sub>4</sub> reseptörüne agonist etkisi vardır (10,117).

Klozapinin ana metabolitlerinden olan N-desmetilklozapinin ise M<sub>1</sub> muskarinik reseptör agonizması ile kortikal asetilkolin ve dopamin salınımını artırdığı gösterilmiştir (118).

Klozapinin atipik etkisinin altında yatan nedenle ilgili ilk hipotez dopamin D<sub>2</sub> reseptörüne bağlanma eğiliminin düşük, D<sub>4</sub> reseptörüne bağlanma eğiliminin yüksek olmasıdır. Ardından, klozapinin etkisinin dopamin-serotonin antagonizması teorisiyle ilişkili olduğu öne sürülmüştür. Bu teoriye göre klozapinin serotonin 5-HT<sub>2A</sub> ve 5-HT<sub>2C</sub> reseptörlerine karşı güçlü antagonistik etkisi ve D<sub>2</sub> reseptörlerine düşük

bağlanma eğilimi onun özel etkisini ortaya çıkarmaktadır (119). Kapur ve Seeman'ın hipotezine göre ise klozapinin D2 reseptöründen hızlı ayrılması atipikliği belirleyen en önemli özelliktir (120). Bu hipoteze göre, düşük D2 ilgisi ve hızlı ayrılma değeri olan antipsikotikler dopamin düzeyinde artış ve azalmada esnekliğe izin vererek daha fizyolojik bir dopamin iletimi sağlamaktadırlar (121).

Wu ve arkadaşları, klozapinin GABA-B reseptöründe düzenleyici etkisi olduğunu, GABA'nın reseptöre bağlanmasını kolaylaştırdığını deneysel olarak göstermişlerdir (122). Bu bulgu klozapinin GABA aracılığı olduğu düşünülen elektrofizyolojik parametreler üzerindeki etkisini gösteren çalışma bulguları ile uyumludur. P50 baskılanması GABA-B reseptör aracılı inhibisyonla ilişkili bir parametre olup, klozapinin şizofreni hastalarında P50 baskılanması ile değerlendirilen duyuşsal kapılama bozukluklarında iyileşmeye yarayan en etkili antipsikotik olduğu gösterilmiştir (123).

Klozapinin 5HT2C antagonizması ile de GABA aranöronları aracılığıyla dopamin ve noradrenalin salınımını artırması da GABA üzerinden dolaylı olarak gösterdiği bir etki sayılabilir (124).

Nair ve arkadaşları, bir GABA-B agonisti olan ancak kan beyin bariyerini geçemediği için periferik etkileri görülen baklofen ile klozapinin klinik etkilerinin benzer olabileceği varsayımında bulunmuşlardır. GABA-B reseptörünün X ışını kristalografisindeki yapısının analizini yapmışlar ve klozapinin bu reseptörün hücre dışındaki parçasına, GABA bağlanan bölgeye yakın bir bölgeye bağlanabileceğini moleküler kenetlenme yöntemiyle göstermişlerdir (125).

Klozapinin GABA reseptörü aracılı TMU parametreleri üzerindeki etkisini değerlendiren çalışmalardan ileride söz edilecektir.

### **2.7.2. Klozapin, Bilişsel İşlevler ve Yapısal Düşünce ve Dil Bozuklukları**

Meltzer ve arkadaşlarının gözden geçirmesinde klozapinin dikkat ve sözel bellekle ilgili olumlu değişimler yaptığı ve kesin olmamakla birlikte yürütücü işlevlerde de bazı olumlu katkılarının olabileceği belirtilmiştir (126).

Klozapin, olanzapin, ketiyapin ve risperidonun nöropsikolojik etkilerini araştıran bir metaanalizde ise klozapinin sözel akıcılıkta risperidona kıyasla daha olumlu değişimler sağladığı, klozapinin bellek alanında gecikmiş hatırlamayı belirgin olarak düzeltmesine rağmen bu anlamda olanzapin ve risperidondan üstün olmadığı gösterilmiştir (127).

Yakın zamanda yapılan bir ağ (network) metaanalizinde ise klozapin kullanan hastaların genel bilişsel skor, yürütücü işlevler, sözel akıcılık ve görsel uzaysal işlevler alanlarında diğer atipik antipsikotikleri kullanan hastalara göre daha kötü performans sergiledikleri gösterilmiştir (128).

Klozapinin bilişsel işlevlere olan etkileri konusunda alanyazında farklı bulgular mevcuttur, bu durum diğer atipik antipsikotikler için de geçerlidir. Bazı yazarlar, atipik antipsikotiklerin tipik antipsikotiklere kıyasla bilişsel profildeki olumlu etkilerini tipik antipsikotiklerin yan etkilerinin ortadan kalkmasına bağlamaktadır (129).

Şizofrenide yapısal dil ve düşünce bozukluklarının değerlendirildiği bir çalışmada klozapin kullanan hastaların nesnel negatif FTD puanlarının diğer antipsikotikleri kullanan hastalardan daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Yazarlar klozapinin sedasyon ve antikolinerjik yan etkilerinin nesnel negatif belirtileri artırıyor olabileceği ve klozapin başlanan hastaların tedaviye dirençli olmalarından ötürü bazal nesnel negatif belirtilerinin zaten fazla olabileceği şeklinde yorumlamışlar ve bu durumun değerlendirilmesi için izlem çalışmalarına ihtiyaç olduğunu belirtmişlerdir (130).

### **2.7.3. Şizofrenide Klozapin ve Diğer Antipsikotiklerin Etkileriyle İlgili TMU Çalışmaları**

Antipsikotik kullanımının kortikal inhibisyon parametrelerine etkisini inceleyen az sayıda çalışma vardır.

Tek doz haloperidol 2 mg, olanzapin 10 mg veya plasebo verilen üç grupta ilacı aldıktan 6 saat ve 24 saat sonra yapılan ölçümlerle; kısa aralıklı intrakortikal inhibisyon, kortikal sessiz süre ve transkallosal inhibisyon parametrelerinin değerlendirildiği bir çalışmada parametrelerde anlamlı değişiklik saptanmamış ve

sonraki çalışmalarda kronik antipsikotik kullanımının etkisinin değerlendirilmesi önerilmiştir (131).

Kronik antipsikotik kullanımı olan 11 şizofreni hastası ve 9 sağlıklı kontrolde kortikal sessiz sürenin değerlendirildiği kesitsel bir çalışmada, şizofreni hastalarında ağırlıklı olarak üst ekstremitelerde ve baskın vücut tarafında çok sayıda farklı kortikal sessiz süre ölçümleri olduğu tespit edilmiştir. Çoklu kortikal sessiz sürelerin merkezi motor yollarında eksitator-inhibitör nörotransmitter sistemlerinin dengesinin bozulmuş olmasından kaynaklanıyor olabileceği belirtilmiştir (132).

Daha önce antipsikotik almamış 24 şizofreni hastası ile yapılan bir izlem çalışmasında ketiyapin ile üç hafta tedaviden sonra kortikal sessiz sürede belirgin uzama gözlemlenmiş, motor eşik, kısa intrakortikal inhibisyon ve intrakortikal güçlenme gibi diğer kortikal uyarılabilirlik parametreleri etkilenmemiştir (133).

Sekiz haftalık bir izlem çalışmasında 13 şizofreni hastası ve 13 sağlıklı kontrol alınarak tedavi başında ve sonunda değerlendirme yapılmıştır. Sekiz haftalık tedaviyle intrakortikal güçlenmede azalma, yani kortikal inhibisyonda artış gözlenmiştir (66).

İlk atak psikozla başvuran 13 şizofreni hastasıyla yapılan bir izlem çalışmasında risperidon ile dört hafta tedaviden sonra kortikal sessiz sürenin uzadığı tespit edilmiştir (134).

Klozapin kullanan on şizofreni hastası, tedavi almayan altı şizofreni hastası ve on sağlıklı kontrolle yapılan bir çalışmada iki adet TMU parametresi (kısa aralıklı intrakortikal inhibisyon ve kortikal sessiz süre) değerlendirilmiştir. Klozapin kullanan hastalarda kortikal sessiz sürenin diğer iki gruba oranla belirgin artmış olduğu tespit edilmiştir. Kısa aralıklı intrakortikal inhibisyon her üç grupta da benzer sonuçlanmıştır (63).

Literatürde klozapin kullanımıyla kortikal inhibisyon parametrelerindeki değişimi değerlendiren bir tane izlem çalışması vardır. Bu çalışmada 16 şizofreni hastasında bazal, klozapine geçişten 6 hafta ve 6 ay sonra kortikal sessiz süre (KSS) ve kısa aralıklı intrakortikal inhibisyon (KA-İKi) parametreleri ölçülmüştür. Kortikal sessiz süre, klozapine geçişten 6 hafta sonra belirgin uzamış, kısa aralıklı intrakortikal inhibisyonda ise değişiklik olmamıştır (2).



Klozapin kullanan hastalarda kortikal sessiz sürenin, tedavi almayan hastalarla ve risperidon, olanzapin veya ketiyapin kullanan hastalarla karşılaştırıldığında daha uzun olduğu tespit edilmiştir (63,66). Klozapin ile tedavi edilen hastalarda sağlıklı kontrollere ve diğer antipsikotik tedavileri alan hastalara kıyasla kısa aralıklı intrakortikal inhibisyonun azaldığı (66) ve kortikal sessiz sürenin arttığı bulunmuştur (63,135). Bu bulgular, klozapinin kortikal inhibisyon üzerine etkilerini araştıran ek izlem çalışmalarına ihtiyaç olduğunu göstermektedir.

Alanyazında şizofreni hastalarında klozapin kullanımıyla kortikal inhibisyon düzeyindeki değişimin psikopatoloji düzeyiyle ilişkisini inceleyen bir adet izlem çalışması mevcut olup kortikal inhibisyon düzeyinin bilişsel performansla, zihin kuramıyla, yapısal düşünce bozukluğu ve dil becerileriyle ilişkisini değerlendiren bir TMU çalışması bulunmamaktadır.

## 2.8. Araştırma Soru ve Hipotezleri

Araştırmanın soruları aşağıda sıralanmıştır:

1.Şizofreni hastaları ve sağlıklı kontroller arasında kortikal inhibisyon parametrelerinde farklılık var mıdır ?

2.Sekiz haftalık klozapin tedavisi ile kortikal inhibisyon parametrelerinde değişim olmakta mıdır?

3.Klozapin tedavisi ile hastalık belirti şiddetindeki değişim ve kortikal inhibisyon parametrelerindeki değişim arasında nasıl bir ilişki vardır?

4.Klozapin tedavisi ile bilişsel performanstaki değişim ve kortikal inhibisyon parametrelerindeki değişim arasında nasıl bir ilişki vardır?

5. Sekiz haftalık klozapin tedavisi ile düşünce ve dil bozukluklarında değişim olmakta mıdır ve bu değişim ile kortikal inhibisyon parametrelerindeki değişim arasında nasıl bir ilişki vardır?

Araştırmanın önemli hipotezleri aşağıda sıralanmıştır:

1.Şizofreni hastalarının kortikal inhibisyon parametrelerinin sağlıklı kontrollere kıyasla bozulmuş olması beklenmektedir.

2.Sekiz haftalık klozapin kullanımı ile kortikal inhibisyon parametrelerinde değişim olması beklenmektedir.

3.Şizofreni hastalarında, belirti şiddeti ve bilişsel bozulma düzeldikçe kortikal inhibisyon parametrelerinin de değişmesi beklenmektedir.

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Katılımcılar

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi (HÜTF) Psikiyatri polikliniğinde şizofreni tanısıyla izlenmekte olan ve takip eden doktoru tarafından poliklinikte veya yatırılarak klozapin tedavisine geçiş planı yapılan hastalar (n=10) ve hastalarla benzer sosyodemografik özellikleri olan 10 sağlıklı kontrol çalışmaya dahil edilmiştir.

##### 3.1.1. Araştırmaya dahil etme kriterleri

###### Hasta grubu için dahil etme kriterleri

Şizofreni tanısının DSM-V kriterlerine uygun olarak iki klinisyen tarafından değerlendirilmesi

Takip eden doktoru tarafından klozapin tedavisine geçişin planlanmış olması

###### Sağlıklı kontrol grubu için dahil etme kriterleri

SCID-I ile herhangi bir eksen 1 tanısının dışlanması

##### 3.1.2. Araştırmadan dışlama kriterleri

###### Hasta grubu için dışlama kriterleri

Şizofreniye eşlik eden başka bir eksen 1 tanısı olan hastalar

Merkezi uyarılabilirliği etkileyen herhangi bir ilaç kullanımı

Alkol/Madde bağımlılığı öyküsü bulunması

Kafa travması öyküsü bulunması

Nörolojik ya da dahili hastalık öyküsü bulunması

Vücudunda metal implant bulunması

Katılımcının herhangi bir nedenle aydınlatılmış onamı çekmesi

### **Sağlıklı kontrol grubu için dışlama kriterleri**

- Merkezi sinir sistemini etkileyen herhangi bir ilaç kullanımı
- Alkol/Madde bağımlılığı öyküsü bulunması
- Kafa travması öyküsü bulunması
- Nörolojik, psikiyatrik ya da dahili hastalık öyküsü bulunması
- Vücudunda metal implant bulunması
- Katılımcının herhangi bir nedenle aydınlatılmış onamı çekmesi

### **3.2. Uygulama**

Çalışma sekiz haftalık izlem olarak planlanmış olup, COVID pandemisi nedeniyle 2020 yılındaki kapanma döneminde yaşanan olumsuzluklar sebebiyle izlem süresi 90-120 gün olarak uygulanmıştır.

Çalışmaya alınma ölçütlerini karşılayan hastalara araştırma hakkında bilgi verilerek yazılı onamları alınmış, sosyodemografik bilgileri kaydedilmiştir. Klozapin tedavisine geçişte takip eden doktoru tarafından karar verilen hastalar çalışmaya dahil edilmiş olup; çalışma süresince hastaların takibi kendi doktorları tarafından yapılmış, çalışma grubu tarafından tedavilerine müdahale edilmemiştir.

Hasta grubunun DSM-V kriterlerine göre iki klinisyen tarafından değerlendirilerek şizofreni tanısı doğrulanmış, psikopatolojinin değerlendirmesi amacıyla Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (Positive and Negative Syndrome Scale for Schizophrenia, PANSS) ve Düşünce ve Dil Bozukluğu Ölçeği uygulanmıştır. Başlangıç değerlendirmesinde motor değerlendirme için parmak vuru testi verilmiş ve belirtilen bilişsel testler uygulanmıştır. Sözel Akıcılık Testleri, Sayı Dizisi Testi, Yap/Yapma testi, İşitsel Üçlü Sessiz Harf Sıralaması Testi, Stroop Testi, Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi, Gözlerden Zihin Okuma Testi. Tüm ölçeklerin uygulanması araştırma görevlisi Dr. Melike Karaçam Doğan tarafından gerçekleştirilmiştir. Hastaların TMU ölçümleri Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı'nda Prof. Dr. Çağrı Mesut Temuçin yönetiminde, Dr. Fatma Gökçem Yıldız Sarıkaya ve Dr. Melike Karaçam Doğan tarafından yapılmıştır.

Çalışmaya katılan hastalarla yaş ve cinsiyet bakımından eşleşen, araştırmaya dahil etme kriterlerini karşılayan ve SCID-I görüşmesi ile herhangi bir eksen-1 bozukluğu olmadığı saptanan 8 sağlıklı gönüllü kontrol grubuna alınmıştır. Kontrol grubuna sosyodemografik veri formu, SCID-I uygulanmış, TMU ölçümleri yapılmıştır.

Hasta grubunda Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği, Düşünce ve Dil Bozuklukları Ölçeği, bilişsel testler ve TMU ölçümleri kontrol muayenesinde yinelenmiştir.

### **3.3. Kullanılan Ölçekler**

#### **3.3.1. Sosyodemografik Bilgi Formu**

Kişinin yaşı, cinsiyeti, eğitim durumu, tıbbi hastalık öyküsü, el tercihi gibi sosyodemografik bilgileri ile hastalar için hastalığın başlangıç yaşı, hastalık süresi, halihazırda kullanılan psikotrop ilaçları, hastaneye yatış sayısı ile ilgili bilgilerin yer aldığı bir form kullanılmıştır (Bkz., EK-1).

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

SCID-I, First ve arkadaşları tarafından DSM-IV Eksen-1 bozukluklarının değerlendirilmesi için geliştirilmiş yapılandırılmış bir klinik görüşme ölçeğidir (136). SCID-I tanısız değerlendirmenin standart bir biçimde uygulanmasını sağlayarak tanının güvenilirliğinin ve DSM-IV tanı ölçütlerinin taranmasını kolaylaştırarak tanılarının geçerliğini arttırması, belirtilerin sistematik olarak araştırılması için geliştirilmiştir. SCID-I'in Türk toplumu için geçerlik ve güvenilirlik çalışması Çorapçioğlu ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (137). Bu ölçek, kontrol grubuna psikiyatrik tanılarını dışlamak üzere çalışma başlangıcında uygulanmıştır.

### 3.3.3. Dünya Sağlık Örgütü – Yetiyitimi Değerlendirme Çizelgesi (World Health Organization Disability Assessment Schedule- II – WHO-DAS-II)

WHO-DAS-II, 36 maddelik yarı yapılandırılmış bir görüşme ölçeğidir ve Dünya Sağlık Örgütü tarafından 1999 yılında geliştirilmiştir. Hastalıklardan bağımsız olarak, bireyin aktivite düzeyi ve topluma katılımında olan kısıtlılıkları belirlemeyi amaçlar.

Bireyin belli faaliyetleri yaparken ne kadar zorlandığını saptamaya çalışır ve çoğu kültürde ortak olarak önemli görülen faaliyetleri içeren 6 alandan oluşur:

- A. Anlama ve iletişim kurma
- B. Hareket etme ve bir yerden bir yere gitme
- C. Kendine bakım
- D. İnsan ilişkileri
- E. Yaşam faaliyetleri
- F. Toplumsal yaşama katılım

Bu alanlarla ilgili sorular, bireyin son bir ayda o faaliyet sırasında ne kadar güçlük çektiğiyle ilgilidir. Her soruda şiddet değerlendirilmesi hiç, hafif, orta derecede, çok fazla, aşırı/hiç yapamıyorum şeklinde olup 1-5 arasında puanlanmaktadır.

WHO-DAS-II'nin şizofreni hastalarında geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Uluğ ve arkadaşları tarafından 2001 yılında yapılmıştır (138) (Bkz., EK-2).

### 3.4. Psikopatoloji değerlendirmesi

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

Şizofreni hastalarına psikopatoloji şiddetinin ölçümü amacıyla yarı yapılandırılmış bir görüşme ölçeği olan PANSS uygulanmıştır. PANSS, Kay ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir (139). Ölçeğin Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Kostakoğlu ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (140).

PANSS, 30 semptomu değerlendiren 30 maddeden oluşmaktadır. Her semptom 7 puanlı bir şiddet değerlendirmesi ile ölçülmektedir. Her madde 1'den

(belirti yok) 7'ye kadar (çok ağır) sıralanmaktadır. 30 belirtinin yedisi pozitif sendrom, yedisi negatif sendrom, onaltısı ise genel psikopatoloji alt ölçeğine aittir. 30 maddenin toplam puanı PANSS toplam puanı olarak belirtilmektedir ve 30-120 arasında değişmektedir. PANSS pozitif ve PANSS negatif bölümlerinin puanları 7-49 arasında değişmektedir. PANSS genel psikopatoloji puanı ise 16-112 arasında değişmektedir (Bkz., EK-3).

### **3.4.2. Düşünce ve Dil Bozukluğu Ölçeği (TALD)**

Düşünce süreci bozukluklarını inceleyen ölçeğin geçerlik güvenirlik çalışması Kircher ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (141). Ölçeğin, Türkçe geçerlik güvenirlik çalışması, Dr. Emre Mutlu ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (130).

Ölçek toplam 30 maddeden ve dört faktörden oluşmaktadır. Dört faktörden ikisi nesnel pozitif ve nesnel negatif faktör olup, nesnel olarak görüşmeci tarafından tespit edilebilen maddeleri içermektedir. Nesnel pozitif faktörde çevresellik, raydan çıkma, sözcük uydurma (neolojizm), çok konuşma (logore), semantik ve fonemik parafaziler, manyeristik konuşma, basınçlı konuşma gibi maddeler yer almaktadır. Nesnel negatif faktör somut düşünme, konuşmanın fakirleşmesi, düşünce yavaşlaması, düşünce kopması, konuşma içeriğinin fakirleşmesini içeren beş maddeden oluşmaktadır.

TALD, düşünce süreci bozukluklarını inceleyen diğer ölçeklerden farklı olarak, hastaların ifade edebilecekleri öznel faktörleri de içermektedir. Öznel negatif faktörde düşünce fakirleşmesi, düşünmenin engellenmesi, konuşmayı ifade etme bozukluğu, ruminasyon, düşünce blokları gibi maddeler vardır. Öznel pozitif faktör ise basınçlı/hızlı düşünme ve düşüncelerin birbirine karışması olmak üzere iki maddeden oluşmaktadır. Otuz maddeden oluşan testte, her maddenin şiddet değerlendirmesi 0 (belirti yok) ve 4 (şiddetli) arasında sıralanmaktadır. Test toplam puanı 0-120 arasında değişmektedir. Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (PANSS) uygulanan bir görüşmeye öznel belirtilerin sorulduğu 8-10 dakikalık bölümün eklenmesi ile TALD puanlaması yapılabilir (Bkz., EK-4).

### 3.5. Nörobilişsel Değerlendirme

#### 3.5.1. Edinburgh El Seçimi Ölçeği

Bu ölçek Oldfield tarafından geliştirilmiştir (142). Sol elini kullanan bir katılımcının parmak vuru testi ve TMU ölçümleri bu bilgi doğrultusunda yapılmıştır.

#### 3.5.2. Parmak Vuru Testi

Üst ekstremitte ince motor becerilerinin nesnel bir ölçümünü verir. Katılımcılardan dominant olmayan elleriyle, mümkün olan en hızlı ve doğru şekilde beşli bir sıralamayla vurmaları istenir (4-1-3-2-4 gibi). Parmak vuru testi, bilgisayar ortamında uygulanmıştır. Uygulamada kullanılan program ücretsiz olarak <http://pebl.sourceforge.net/download.html> adresinden indirilmiştir.

#### 3.5.3. Sayı Dizisi Testi

Sayı dizisi testi Weschler zeka testinin bir alt testidir (143). Testin iki bölümü vardır. 'İleriye' bölümü dikkati değerlendirir. Bu bölümde katılımcıdan kendisine söylenen sayıların aynı sıra ile tekrarlanması istenir. 'Geriye' bölümü çalışan belleğini değerlendirir, bu bölümde katılımcıdan kendisine söylenen sayıları geriye doğru sırayla söylemesi istenir (Bkz., EK-5).

#### 3.5.4. Sözel Akıcılık

Bu testin amacı, sınırlı bir zaman içinde verilen konu hakkında, verilen harfle başlayan kelimelerin kendiliğinden üretimini değerlendirmektir (144).

Kontrollü kelime çağrışım testi: Katılımcıdan bir dakika içerisinde belli bir harfle başlayan kelimeler sayması istenir. Üç farklı harf kullanılır. Belirtilen toplam kelime sayıları not edilir. S,A,Z harfleri için Türkçe standardizasyon çalışması yapılmıştır (145).

Kategori testi: Katılımcıdan bir dakika içerisinde mümkün olduğunca çok sayıda hayvan ismi ve bir dakika içerisinde mümkün olduğunca çok sayıda insan ismi sayması istenir. Ardından, bir dakika içerisinde sırasıyla bir hayvan bir insan ismi



şeklinde sayabildiği kadar çok kelime sayması istenir. Türkçe standardizasyon çalışması yapılmıştır (146).

### **3.5.5. Yap/Yapma Testi (Go / No Go Test)**

Bu test dikkati ve yanıt baskılanmasını ölçen bir testtir. Katılımcıdan bir uyarıyı gördüğünde tuşa basması (go), ya da bir uyarıyı gördüğünde tuşa basmaması istenir (no-go). Testin sonucunda verilen yanıtlar değerlendirilerek dikkat ve dürtüsellik ile ilişkili fikir edinilmektedir. Yap/yapma testi, bilgisayar ortamında uygulanmıştır. Uygulamada kullanılan program ücretsiz olarak <http://pebl.sourceforge.net/download.html> adresinden indirilmiştir.

### **3.5.6. Stroop Testi**

Bu test frontal korteks işlevlerini ölçmektedir. Stroop tarafından geliştirilmiştir (147). Testin Türkçe çevirisi ve geçerlik ve güvenilirlik çalışması Karakaş ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (148).

Test dört adet kartla uygulanmaktadır ve beş bölümden oluşmaktadır. İlk bölümde, birinci kart gösterilerek katılımcıların siyah basılmış renk isimlerini okuması istenir. İkinci bölümde, ikinci kart gösterilerek katılımcıların farklı renkte basılmış renk isimlerini okuması istenir. Üçüncü bölümde, üçüncü kart gösterilerek katılımcıların renkli basılmış dairelerin renklerini söylemesi istenir. Dördüncü bölümde, dördüncü kart gösterilerek katılımcıların renkli basılmış nötr kelimelerin renklerini söylemesi istenir. Beşinci bölümde, ikinci kart katılımcılara yeniden gösterilerek bu kez farklı renkte basılmış renk isimlerini okuması değil, renkleri söylemesi istenir. Her denemenin sona ermesi için geçen süre ve her seferinde yapılan hata ve düzeltme sayısı not edilir. Renkleri söylemek, renk isimlerini okumaktan daha zordur. Bu durum Stroop etkisi olarak adlandırılmaktadır. Dikkat yanlılığını göstermeye yarayan bir testtir (Bkz., EK-6).

### 3.5.7. Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi

Rey tarafından geliştirilen bu test, sözel öğrenmeyi ve belleği değerlendirmektedir (149). Türkçe’de standardizasyon çalışması yapılarak, Türkçe formu Genç Açıkgöz ve Karakaş (1996) tarafından oluşturulmuştur (150).

On beşer kelimededen oluşan A ve B listeleri ile serbest hatırlama ve öğrenme ölçülmektedir.

Testin ilk bölümü olan “öğrenme-serbest hatırlama” kısmında A listesi katılımcıya saniyede bir kelime hızı ile okunarak, katılımcının hatırladığı kelimeleri sıralaması istenir, ilk deneme (İSÖT-1) serbest hatırlamayı verir ve anlık bellek, dikkat, işlem belleğini ölçmektedir. Ardından A listesi katılımcıya beş defa daha okunur ve her denemede katılımcı hatırlayabildiği kelimeleri sayar. Tekrarlayan denemeler ile kişinin öğrenmesi test edilir.

Ardından, B listesi ile aynı basamaklar yinelenir. B listesi ile yapılan denemede, katılımcı testin uygulaması hakkında fikir sahibi olduğu için A listesi ile gösterdiği performanstan daha yüksek performans gösterebilir. Eğer, ilk denemedeki performansın bu denemede düşmesi, önceden öğrenilen bilgilerin yeni bilgi öğrenmeye engel olduğunu düşündürür (interferans), bu durum proaktif inhibisyon etkisi olarak adlandırılmaktadır. Bu etki ile beraber, katılımcı ikinci listedeki kelimeleri hatırlamaya çalışırken, ilk listeden kelimeler araya girebilir. Bu durum retroaktif interferans olarak adlandırılır.

B listesinin ardından A Listesindeki kelimelerin tekrar hatırlanması istenir. Bu basamakta, ileriye doğru bozucu etki altında serbest hatırlama ölçülmektedir. Katılımcı A listesini saymaya çalışırken, araya B listesinden sözcükler girmesine ise proaktif interferans denir.

Yirmi dakika sonra, katılımcının A listesini yedinci defa tekrarlaması istenir. Bu deneme gecikmeli hatırlama ile yakın belleği değerlendirmektedir. Bu denemeden sonra katılımcılara 50 kelimededen oluşan tanıma listesi okunur. Tanıma listesinde A ve B listelerindeki kelimelerin yanı sıra, benzer kelimeler yer almaktadır. Bu kelimeler semantik, fonemik veya semantik ve fonemik açıdan çeldirici özellik taşımaktadır. Katılımcıdan tanıma listesi içinden, listelerdeki kelimelerin hangi listede yer aldığını

seçmesi ya da kelimelerin daha önce sunulmamış olduğuna karar vermesi istenir. Bu aşamada tanıyarak hatırlama ölçülmektedir (Bkz., EK-7).

### **3.5.8. İz Sürme Testi – B Bölümü**

İz sürme testi A ve B olmak üzere iki bölümden oluşmaktadır. B bölümü harf ve sayıları içeren çemberlerden oluşmaktadır. Katılımcının hedefi harf ve sayıları “1-A-2-B-3-C..” şeklinde ardışık bir sırayla, çizgiler çizerek birleştirmektir. İz sürme testi yürütücü işlevleri değerlendirmektedir. Özellikle B bölümü yürütücü işlevlerden planlama, karmaşık dikkat, set değiştirme ve tepki ketlemesinin ölçülmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Türkçe standardizasyon çalışması Cangöz ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (151). B bölümü daha zor olduğundan ve daha fazla motor hız ve dikkat gerektirdiğinden tamamlama süresi A bölümüne göre daha uzundur (Bkz., EK- 8).

### **3.5.9. Gözlerden Zihin Okuma Testi**

Gözlerden Zihin Okuma Testi (Gözler Testi) Baron-Cohen ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir. Gözler testinin zihin kuramının önemli bir bileşeni olan zihin okumayı değerlendirdiği düşünülmektedir (152).

Test 36 adet resimden oluşmaktadır. Her bir resim için doğru yanıtın dört seçenek arasından seçilmesi istenmektedir. Resimler bir çift gözden oluşmaktadır. Katılımcının resimleri inceleyerek resimdeki kişinin hissettiğini en iyi anlatan kelimeyi seçmesi istenir. Katılımcılara seçeneklerde geçen kelimeler ile bu kelimelere yakın anlamdaki sözcüklerin bulunduğu bir sözlük verilir. Bu sözlükte 93 kelime bulunmaktadır ve bu kelimelerin anlamlarının yanı sıra cümle içinde kullanılmış halleri de eklenmiştir.

Gözlerden Zihin Okuma Testi'nin Türkçe güvenilirlik çalışması 2011 yılında yapılmıştır (153) (Bkz., EK-9).

### 3.6. Transkraniyal Manyetik Uyarım (“Transcranial magnetic stimulation:TMU”)

#### Çalışmaları

Çalışma kriterlerini karşılayan hastalar ve kontrol grubunu oluşturan tüm bireylerin TMU değerlendirmeleri Hacettepe Üniversitesi Nöroloji Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Prof. Dr. Çağrı Mesut Temuçin yönetiminde, Dr. Fatma Gökçem Yıldız Sarıkaya ile Dr. Melike Karaçam Doğan tarafından Nöroloji AD TMU laboratuvarında gerçekleştirilmiştir.

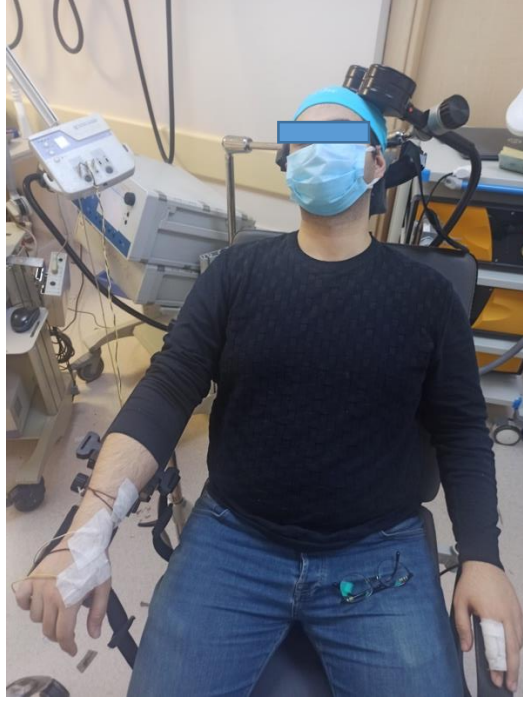
TMU uygulaması için MagPro-X100 stimulator cihazı (Medtronic A/S, Copenhagen, Denmark) ve sekiz şekilde fokal uyarım veren bobin (“coil”) kullanılmıştır. Çalışma süresinde sinyallerin kaydı, amplifikasyonu, depolanması ve analizi Neuropack (Nihon Kohden, Japonya) EMG cihazı ile gerçekleştirilmiştir.

Hastalar işlem öncesi aşağıda belirtilen TMU kontrendikasyonları için değerlendirilmiştir.

- a. Kafa travması, geçirmiş ya da kranial nöroşirurjik operasyon öyküsü olanlar
- b. Gözde ve yüzde metal parçaları olanlar
- c. Kardiyak pacemaker, kardiyak defibrillatör, koklear implantlar, sinir stimülatörleri, ventriküloperitoneal şant, implante medikasyon pompası olanlar.
- d. Diğer biyomedikal alet (metal protez, holter monitor, anevrizma klipsi) kullanımı olanlar.
- e. Nöbet eşliğini düşürücü ilaç kullananlar
- f. Nöbet anamnezi olanlar

Tüm TMU çalışmaları bireyler TMU çalışmaları için tasarlanmış bir koltukta rahat bir pozisyonda otururken gerçekleştirilmiştir. Çalışma sırasında kayıtların aındağı üst ekstremitte kotuk üzerindeki aparata velcro band ile sabitlenmiştir. Başın üzerine üzerinde marker kalem ile işaretlemeye uygun elastik bir bone takılmıştır.

Dominant hemisferin kontralateralindeki I. dorsal interosseus (IDI) kasının ortasına cilt üzerine aktif, tendonunda cilt üzerine referans ve aktif elektrotun proksimaline cilt üzerine toprak Ag-AgCl yüzeyel kayıt elektrotları yerleştirilmiştir.



**Şekil 3.1** TMU Uygulaması

Posterior-anterior yönlenmiş akım tekli TMU uyarımları ile IDI kasından yüzeysel elektrotlar ile kayıtlar alınarak elde edilen motor uyarılmış potansiyellerden (“motor evoked potentials: MUP”) bu kas için maksimum MUP amplitütünün elde edildiği optimal skalp pozisyonu (“hot spot”) bulunmuş ve bone üzerinde işaretlenmiştir. TMU bobini bir ekipman aracılığı ile çalışma süresince kafa üzerinde saptanan ve işaretlenen hot spot uyarım noktasında sabitlenmiştir.

### **3.6.1. İstirahat motor eşik (İME)**

IDI kası hotspot noktasında gerçekleştirilen 10 uyarımdan en az beşinde 50 mikrovolttan büyük tepe-tepe amplitütte MUP oluşturan en düşük tekli TMU uyarım şiddeti olarak İME parametresi saptanmıştır.

### **3.6.2. Kortikal sessiz süre çalışması (KSS)**

IDI kasından kayıt alınırken, ses ve görsel geri bildirim ile maksimum izometrik kasılmasının %50’si olacak şekilde olarak kasılı tutulması istenmiştir.

IDI kası hotspot noktasında, TMU şiddeti bireyin IDI kası için hesaplanan İME'sinin %120'si olacak şiddette TMU uyarımı ile KSS oluşturulmuştur.

TMU uyarımından 100 ms öncesinde bazal EMG aktivitesi kaydedildikten sonraki 3 saniye süresince kayıt alınmış ve ardından hastadan kasını gevşetmesi istenmiştir. Tanımlanan şekilde 10 KSS trasesi kaydedilmiştir. TMU ile oluşan MUP yanıtının bitişinden kas aktivitesinin geri dönüşüne kadar geçen zaman KSS olarak ölçülmüştür.



Şekil 3.2 Kortikal sessiz süre trasesi örneği

### 3.6.3. Kısa aralıklı İntrakortikal İnhibisyon Çalışması (“short interval intracortical inhibition, KAİKi”)

Çalışma istirahat sırasında IDI kasında gerçekleştirilmiştir.

Test MUP yanıtı ( $MUP_{KAİKi\_Test}$ ) için, IDI kası hotspot noktasında, koşullandırıcı uyarım olmaksızın İME'nin %120'si olacak şiddette eşik üstü TMU uyarımı yapılmıştır.

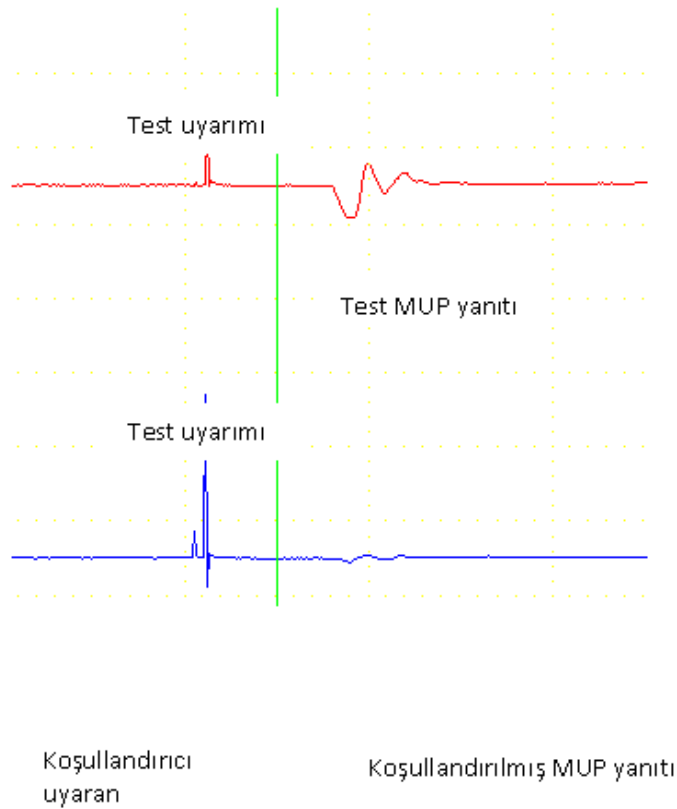
Koşullandırılmış MUP yanıtı ( $MUP_{KAİKi\_Koşul}$ ) için, İME'nin %80'si olacak şiddette bir eşik altı koşullandıran TMU uyarımı ve ardından yine İME'nin %120'si olacak şiddette TMU uyarımı verilmiştir. Eşik altı koşullandırıcı uyarın ile eşik üstü test uyarın arası süre (“interstimulus intervali:UAS”) 2 ms olarak uygulanmıştır. Tanımlanan şekilde, 20  $MUP_{KAİKi\_Test}$  ve 20  $MUP_{KAİKi\_Koşul}$  elde edilmiştir.

Her bireyde %1-10 ile %90-100 diliminde yer alan alt ve üst uç  $MUP_{KAİKi\_Test}$  tepe-tepe amplitüt değerleri analiz dışı tutulduktan sonra, toplam 16  $MUP_{KAİKi\_Test}$  tepe-tepe amplitüt değerinin ortalaması alınarak  $MUP_{ORT\_KAİKi\_Test}$  amplitüt

parametresi hesaplanmıştır. Her bireyde %1-10 ile %90-100 diliminde yer alan alt ve üst uç  $MUP_{KAiKi\_Koşul}$  tepe-tepe amplitüt değerleri analiz dışı tutulduktan sonra, toplam 16  $MUP_{KAiKi\_Koşul}$  tepe-tepe amplitüt değerinin ortalaması alınarak  $MUP_{ORT\_KAiKi\_Koşul}$  amplitüt parametresi hesaplanmıştır.

Her bireyde koşullandırıcı TMU uyarısının kortikal uyarılabilirlik üzerine etkisini gösteren **KAİKi** parametresi aşağıdaki formül ile,  $MUP_{ORT\_KAiKi\_Koşul}$  amplitütü ile  $MUP_{ORT\_KAiKi\_Test}$  amplitütü arasındaki farkın  $MUP_{ORT\_KAiKi\_Test}$  amplitütüne göre yüzdesi şeklinde elde edilmiştir.

$$KAİKi = 100 - \left[ \frac{(MUP_{ORT\_KAiKi\_Test} - MUP_{ORT\_KAiKi\_Koşul})}{MUP_{ORT\_KAiKi\_Test}} \right] \times 100$$



**Şekil 3.3** Kısa aralıklı intrakortikal inhibisyon örneği

#### 3.6.4. İntrakortikal fasilitasyon çalışması ("intracortical facilitation: İKG)

Çalışma istirahat sırasında IDI kasında gerçekleştirilmiştir.

Test MUP yanıtı ( $MUP_{iKG\_Test}$ ) için, IDI kası hotspot noktasında, koşullandırıcı uyarım olmaksızın İME'nin %120'si olacak şiddette eşik üstü test TMU uyarımı yapılmıştır.

Koşullandırılmış MUP yanıtı ( $MUP_{iKG\_Koşul}$ ) için, İME'nin %80'si olacak şiddette eşik altı koşullandıran TMU uyarımı ve ardından yine İME'nin %120'si olacak şiddette eşik üstü test TMU uyarımı verilmiştir. Eşik altı koşullandırıcı uyarım ile eşik üstü test uyarım arası süre (UAS) 10 ms olarak alınmıştır. Tanımlanan şekilde, 20  $MUP_{iKG\_Test}$  ve 20  $MUP_{iKG\_Koşul}$  elde edilmiştir.

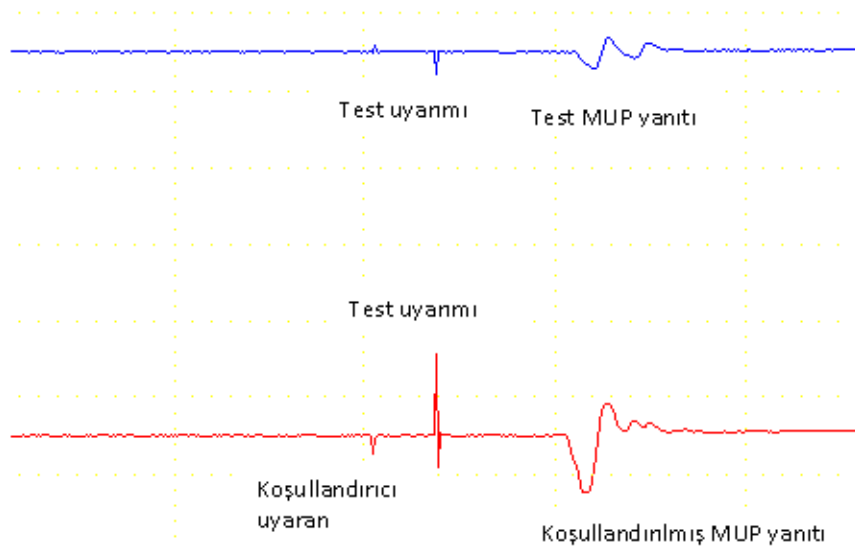
Her bireyde %1-10 ile %90-100 diliminde yer alan alt ve üst uç  $MUP_{iKG\_Test}$  tepe-tepe amplitüt değerleri analiz dışı tutulduktan sonra, toplam 16  $MUP_{iKG\_Test}$  tepe-tepe amplitüt değerinin ortalaması alınarak  $MUP_{ORT\_iKG\_Test}$  amplitüt parametresi hesaplanmıştır.

Her bireyde %1-10 ile %90-100 diliminde yer alan alt ve üst uç  $MUP_{iKG\_Koşul}$  tepe-tepe amplitüt değerleri analiz dışı tutulduktan sonra, toplam 16  $MUP_{iKG\_Koşul}$  tepe-tepe amplitüt değerinin ortalaması alınarak  $MUP_{ORT\_iKG\_Koşul}$  amplitüt parametresi hesaplanmıştır.

Her bireyde koşullandırıcı TMU uyarısının kortikal uyarılabilirlik üzerine etkisini gösteren İKG parametresi aşağıdaki formül ile,  $MUP_{ORT\_iKG\_Koşul}$  amplitütü ile  $MUP_{ORT\_iKG\_Test}$  amplitütü arasındaki farkın  $MUP_{ORT\_iKG\_Test}$  amplitütüne göre yüzdesi şeklinde elde edilmiştir.

$$iKG = 100 - [(MUP_{ORT\_iKG\_Test} - MUP_{ORT\_iKG\_Koşul}) / MUP_{ORT\_iKG\_Test}] \times 100$$





**Şekil 3.4** İnkortikal fasilitasyon örneği

### 3.6.5. Kısa Latanslı Afferent İnhibisyon Çalışması (“Short latency afferent inhibition:KAI)

Çalışma istirahat sırasında IDI kasında gerçekleştirilmiştir.

El bileği hizasında median sinir cilt üzerine yerleştirilen elektrik stimülatörü ile tekli uyarımlarla uyarılması ile IDI kasında bir seğirmenin ortaya çıktığı motor eşik belirlenmiştir.

Test MUP yanıtı ( $MUP_{KAI\_Test}$ ) için, IDI kası hotspot noktasında, koşullandırıcı uyarım olmaksızın İME’sinin %120’si olacak şiddette TMU uyarımı yapılmıştır.

Koşullandırılmış MUP yanıtı ( $MUP_{KAI\_Koşul}$ ) için, median sinirin el bileğinden motor eşğin 1,2 katı şiddetinde elektriksel uyarımı ve ardından yine İME’sinin %120’si olacak şiddette TMU uyarımı yapılmıştır.

Elektriksel koşullandırıcı uyarım ile TMU uyarım arası süre (UAS) 22 ms olarak alınmıştır. Tanımlanan şekilde, 20  $MUP_{KAI\_Test}$  ve 20  $MUP_{KAI\_Koşul}$  elde edilmiştir.

Her bireyde %1-10 ile %90-100 diliminde yer alan alt ve üst uç  $MUP_{KAI\_Test}$  amplitüt değerleri analiz dışı tutulduktan sonra, toplam 16  $MUP_{KAI\_Test}$  değerinin ortalaması alınarak  $MUP_{ORT\_KAI\_Test}$  parametresi hesaplanmıştır.

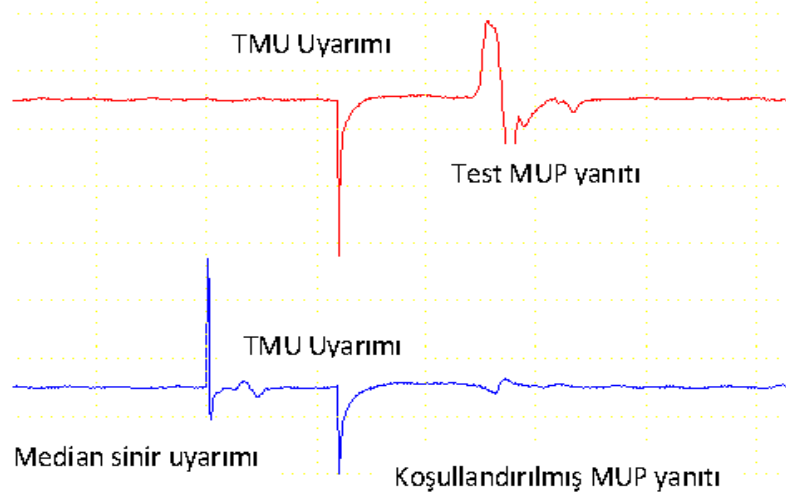
Her bireyde %1-10 ile %90-100 diliminde yer alan alt ve üst uç  $MUP_{KAI\_Test}$  tepe-tepe amplitüt değerleri analiz dışı tutulduktan sonra, toplam 16  $MUP_{KAI\_Test}$

tepe-tepe amplitüt değerinin ortalaması alınarak  $MUP_{ORT\_KAI\_Test}$  amplitüt parametresi hesaplanmıştır.

Her bireyde %1-10 ile %90-100 diliminde yer alan alt ve üst uç  $MUP_{KAI\_Koşul}$  tepe-tepe amplitüt değerleri analiz dışı tutulduktan sonra, toplam 16  $MUP_{KAI\_Koşul}$  tepe-tepe amplitüt değerinin ortalaması alınarak  $MUP_{ORT\_KAI\_Koşul}$  amplitüt parametresi hesaplanmıştır.

Her bireyde koşullandırıcı koşullandırıcı periferik elektriksel uyarımın kortikal uyarılabilirlik üzerine etkisini gösteren  $KAI$  parametresi aşağıdaki formül ile,  $MUP_{ORT\_KAI\_Koşul}$  amplitütü ile  $MUP_{ORT\_KAI\_Test}$  amplitütü arasındaki farkın  $MUP_{ORT\_KAI\_Test}$  amplitütüne göre yüzdesi şeklinde elde edilmiştir.

$$KAI = 100 - [(MUP_{ORT\_KAI\_Test} - MUP_{ORT\_KAI\_Koşul}) / MUP_{ORT\_KAI\_Test}] \times 100$$



Şekil 3.5 Kısa latanslı afferent inhibisyon örneği

### 3.7. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz için SPSS 25.0 programı kullanılmıştır. Kategorik değişkenler cinsiyet ve medeni durum olup sayı ve yüzde ile belirtilmiştir. Yaş, eğitim durumu, kullanılan ölçek ve nörobilişsel test puanları ve TMU verileri sürekli değişkenler olup ortalama, ortanca ve standart sapma değerleri ile belirtilmiştir.

Hasta ve kontrol grupları arasında kategorik değişkenler açısından fark olup olmadığı Ki kare testi, sürekli sayısal değişkenler açısından fark olup olmadığı Mann

Whitney U testi kullanılarak değerlendirilmiştir. Hastaların tedavi öncesi ve sonrası değerleri ise Wilcoxon işaretli diziler testi kullanılarak karşılaştırılmıştır.

PANSS ölçek puanları ile WHODAS-II ölçek puanları arasındaki ilişki ve tedavi sonunda değişim gösteren bilişsel test puanları ile tedavi sonunda değişim gösteren TMU parametreleri arasındaki ilişki Spearman korelasyon analizi ile değerlendirilmiştir.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Sosyodemografik Özellikler

Sekiz sağlıklı kontrol, 8 şizofreni hastası olmak üzere toplam 16 kişi çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların yaşlarının ortalaması 33.63 ( $\pm 12.79$ ), eğitim yıllarının ortalaması ise 13.38 ( $\pm 2.06$ ) dir. Sağlıklı kontrollerin yaş ortalaması 33.38 ( $\pm 10.41$ ), eğitim yıllarının ortalaması ise 17.25 ( $\pm 1.03$ ) tir. Şizofreni hastalarının hiçbirinin evli olmadıkları görülmüştür (Tablo 4.1.).

Sağlıklı kontroller ve şizofreni hastaları yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş olup kontroller ve hastalar yaş ve eğitim durumları açısından Mann Whitney U testi kullanılarak karşılaştırılmış, eğitim durumları açısından iki grup arasında fark olduğu tespit edilmiştir. Sağlıklı kontrollerin bilişsel performansları değerlendirilmediği için eğitim durumları açısından homojen iki grup olmamasının sonuçlara olumsuz etkisinin olmayacağı düşünülmüştür. Cinsiyet ve medeni durum açısından iki grup Ki kare testi ile karşılaştırılmış olup, medeni durum açısından iki grup arasında fark olduğu tespit edilmiştir (Tablo 4.1.).

**Tablo 4.1.** Katılımcıların Sosyodemografik Özelliklerinin Dağılımı

	Hasta Ort (ss)	Kontrol Ort (ss)	Analiz p
Yaş (Yıl)	33.63 (12.79)	33.38 (10.41)	p = 0.793
Eğitim (Yıl)	13.38 (2.06)	17.25 (1.03)	<b>p = 0.004</b>
	N (%)	N (%)	
Cinsiyet			
Kadın	1 (%12.5)	2 (%25)	
Erkek	7 (%87.5)	6 (%75)	p = 0.522
Medeni Durum			
Evli	0 (%0)	6 (%75)	<b>p = 0.002</b>
Bekar/Boşanmış	8 (%100)	2 (%25)	

## 4.2. Hastaların Klinik Özellikleri

Araştırmaya dahil edilen sekiz hastanın hastalık başlangıç yaşları ortalaması 22.12 ( $\pm 5.96$ ), hastalıkla geçen sürelerinin ortalaması 11.5 ( $\pm 9.87$ ), toplam hastaneye yatış sayılarının ortalaması ise 1.75 ( $\pm 1.58$ ) olarak bulunmuştur (Tablo 4.2.).

Hastaların 90-120 günlük izlem sonrasında ortalama klozapin dozlarının 343.75 ( $\pm 170.47$ ) mg olduğu görülmüştür (Tablo 4.2.).

**Tablo 4.2.** Hastaların Klinik Özellikleri

Klinik Özellikler	Ortalama (ss)
Hastalık başlangıç yaşı	22.12 (5.96)
Hastalık süresi (Yıl)	11.5 (9.87)
Toplam hastaneye yatış sayısı	1.75 (1.58)
Klozapin dozu (mg)	343.75 (170.47)

### 4.2.1. Hastaların Klozapin Tedavisine Geçişten Önceki Antipsikotik Tedavileri

Takip eden doktorları tarafından klozapin başlanmasına karar verilerek araştırmaya dahil edilen hastaların araştırma başında kullanmakta oldukları antipsikotik ilaç tedavileri Tablo 4.3'te belirtilmiştir. Hastalardan üçünün olanzapin, ikisinin paliperidon uzun etkili enjeksiyon ve olanzapin, birinin olanzapin ve aripiprazol, birinin paliperidon, birinin ise amisülprid kullanmakta olduğu görülmüştür. Yedi hasta takip eden doktorları tarafından klozapin monoterapisi ile izlenmiş, klozapin tedavisi öncesinde paliperidon ve olanzapin kullanmakta olan bir hastada olanzapin kesilerek klozapin başlanmış ve doktorunun tedavi uyumu ile ilgili öngördüğü güçlüklerden ötürü paliperidon uzun etkili enjeksiyon tedavisine de devam edilmiştir.

**Tablo 4.3.** Hastaların Klozapin Tedavisine Geçişten Önceki Son Antipsikotik Tedavileri

İlaç	Sayı (%)
Paliperidon	1 (%12.5)
Amisülprid	1 (%12.5)
Olanzapin	3 (%37.5)
Paliperidon + Olanzapin	2 (%25)
Olanzapin + Aripiprazol	1 (%12.5)

### 4.3. Klozapin Tedavisinin Etkileri

#### 4.3.1. Hastalık Belirtilerinde Klozapin Tedaviyle Olan Değişim

Hastaların klozapin tedavisi öncesi ve sonrasındaki PANSS puanları Wilcoxon sıralı diziler testi kullanılarak karşılaştırılmıştır. Klozapin tedavisi sonucunda hastaların toplam PANSS puanları ve PANSS alt ölçekleri olan pozitif belirtiler, negatif belirtiler ve genel psikopatoloji puanlarında anlamlı düzeyde düşüş saptanmıştır (Tablo 4.4).

**Tablo 4.4.** Hastaların tedavi öncesi ve sonrasındaki PANSS puanlarının karşılaştırılması

	Hasta tedavi başı (vizit 1)		Hasta tedavi sonu (vizit 2)		İst. analiz  Z *, p
	Ortalama (ss)	Ortanca (min-maks)	Ortalama (ss)	Ortanca (min-maks)	
PANSS Puanı					
Toplam	75 (11.85)	78 (59-88)	67.5 (14.32)	64 (47-88)	Z = -2.366 <b>p = 0.018</b>
Pozitif	19.5 (5.23)	21 (13-27)	15.75 (5.06)	14 (11-26)	Z = -2.371 <b>p = 0.018</b>
Negatif	21.37 (7.36)	18 (15-37)	20.25 (7.79)	16.5 (15-37)	Z = -2.264 <b>p = 0.024</b>
Genel Psikopatoloji	34.25 (6.62)	35.5 (24-45)	31.5 (6.02)	32.5 (21-38)	Z = -2.217 <b>p = 0.027</b>

\* Wilcoxon işaretli diziler testi **İst. Analiz:** İstatistiksel analiz, **PANSS:** Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği **min:** minimum, **maks:** maksimum, **ss:** standart sapma

#### 4.3.2. Hastaların Klozapin Tedavisi Öncesi ve Sonrasındaki Bilişsel Test

##### Sonuçlarının Karşılaştırılması

Hastaların klozapin tedavisi öncesi ve sonrasındaki bilişsel test sonuçları normal dağılıma uymadığından, bu sonuçları birbiriyle karşılaştırmak amacıyla nonparametrik testlerden Wilcoxon sıralı diziler testi kullanılmıştır.

Stroop Testi ikinci bölümü performansında tedavi sonrasında azalma gözlenmiştir (p = 0.042). Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi beşinci bölümünün performansında istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmeye yakın bir bozulma vardır (p = 0.056). Stroop Testi dördüncü bölümü performansında tedavi sonrasında artış bulunmuştur (p = 0.051).

Uygulanan diğer testlerde tedavi sonucunda istatistiksel olarak anlamlı bir değişim gözlenmemiştir (Tablo 4.5).

**Tablo 4.5.** Hastaların Klozapin Tedavisi Öncesi ve Sonrasındaki Bilişsel Test Sonuçları

Test	Tedavi Başı (Vizit 1)		Tedavi Sonu (Vizit 2)		İstatistiksel Analiz Z *, p
	Ortalama (ss)	Ortanca (min – maks)	Ortalama (ss)	Ortanca (min – maks)	
Sözel Akıcılık (S harfi)	8.25 (3.57)	7 (3-14)	9.12 (4.05)	9 (2-14)	Z = -0.718 p = 0.473
Sözel Akıcılık (A harfi)	6.87 (3.56)	6.5 (3-14)	8 (4.62)	7.5 (3-16)	Z = -1.265 p = 0.206
Sözel Akıcılık (Z harfi)	4.75 (1.90)	4 (2-8)	5.12 (2.10)	5 (2-8)	Z = -0.408 p = 0.683
Kategori Akıcılık (insan)	15.87 (7.69)	14.5 (7-28)	15.62 (5.18)	14.5 (9-26)	Z = -0.283 p = 0.777
Kategori Akıcılık (hayvan)	13 (4.89)	3.5 (6-21)	15.62 (6.32)	13.5 (9-29)	Z = -1.620 p = 0.105
Kategori Akıcılık (alternasyon)	11.62 (5.39)	13 (2-20)	12.87 (6.95)	11.5 (2-26)	Z = -1.289 p = 0.197
Sayı Dizisi İleri	5.87 (1.35)	5.5 (4-8)	6.87 (1.64)	7.5 (5-9)	Z = -1.841 p = 0.066
Sayı Dizisi Geri	4 (1.19)	4 (2-6)	4.12 (1.35)	4 (3-7)	Z = -0.378 p = 0.705
Sayı Dizisi Toplam	9.87 (2.47)	9.5 (6-14)	11 (2.77)	11.5 (8-15)	Z = -1.403 p = 0.161
RİSÖT -1	4.12 (1.12)	4.5 (2-5)	4.87 (1.72)	5.5 (2-7)	Z = -1.294 p = 0.196
RİSÖT - 5	9.12 (2.85)	9.5 (3-12)	7.87 (2.69)	8.5 (3-11)	Z = -1.913 <b>p = 0.056</b>
RİSÖT 1-5	32.25 (8.64)	33 (13-41)	32.50 (9.39)	32 (18-48)	Z = -0.700 p = 0.944
RİSÖT 7 Gecikmiş Hatırlama	6.62 (2.13)	6 (4-10)	5 (2.67)	5 (1-9)	Z = -1.265 p = 0.206
RİSÖT Doğru Tanıma	10.12 (2.64)	9.5 (7-15)	9.75 (2.91)	11 (6-13)	Z = -0.342 p = 0.733
İz Sürme Testi B (Süre)	104.71 (36.05)	96 (63-169)	123 (77.20)	108.5 (53-270)	Z = -0.315 p = 0.752
Stroop -1 (Süre)	14 (4.50)	14 (8-22)	12.57 (2.99)	12 (9-18)	Z = -1.279 p = 0.201
Stroop -2 (Süre)	12.57 (3.73)	12 (7-19)	16.14 (5.63)	14 (9-26)	Z = -2.032 <b>p = 0.042</b>
Stroop-3 (Süre)	16.14 (3.28)	16 (11-22)	15.14 (5.66)	14 (9-26)	Z = -0.420 p = 0.674
Stroop -4 (Süre)	21.28 (7.63)	19 (15-38)	17.71 (6.21)	16 (11-29)	Z = -1.947 <b>p = 0.051</b>



Test	Tedavi Başı (Vizit 1)		Tedavi Sonu (Vizit 2)		İstatistiksel Analiz
	Ortalama (ss)	Ortanca (min – maks)	Ortalama (ss)	Ortanca (min – maks)	
Stroop-5 (Süre)	29.14 (12.79)	30 (12-48)	27.57 (8.26)	27 (15-39)	Z = -0.338 p = 0.735
Stroop-5 (Düzelme)	1.85 (2.26)	1 (0-6)	1.71 (1.70)	2 (0-4)	Z = -1.594 p = 0.111
Stroop-5 (Hata)	0.71 (1.25)	0 (0-3)	2 (1.63)	3 (0-4)	Z = -0.106 p = 0.915
' <i>Omission</i> ' (yap görevi) hatası	2.42 (4.79)	0 (0-13)	1.42 (2.93)	0 (0-8)	Z = -0.447 p = 0.655
' <i>Commission</i> ' (yapma görevi) hatası	13.14 (8.55)	10 (4-23)	17.57 (7.63)	18 (4-28)	Z = -1.272 p = 0.203
1. Bölüm P reaksiyon zamanı	440.71 (68.53)	409.5 (366.5-521)	417.21 (102.30)	407 (264-576.5)	Z = -1.352 p = 0.176
2. Bölüm R reaksiyon zamanı	484.92 (127.27)	513 (323-629)	481.07 (88.24)	516 (310.5-567)	Z = -0.169 p = 0.866
Gözler Testi Toplam Puan	19.14 (3.02)	18 (16-24)	16.57 (6.10)	17 (4-22)	Z = -1.633 p = 0.102
Parmak vuru reaksiyon zamanı (dominant el)	196.57 (43.06)	174 (168-260)	196.28 (39.79)	190 (133-249)	Z = 0 p = 1
Parmak vuru reaksiyon zamanı (diğer el)	236.28 (60.87)	224 (182-339)	238.14 (36.56)	245 (192-283)	Z = -0.338 p = 0.735

\* Wilcoxon işaretli diziler testi , **RİSÖT**: Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi, **min**: minimum, **maks**: maksimum, **ss**: standart sapma

#### 4.3.3. Hastaların Klozapin Tedavisi Öncesi ve Sonrasındaki Düşünce ve Dil Bozukluklarının Karşılaştırılması

Araştırmaya dahil edilen hastaların 90-120 gün sürelik klozapin tedavisi öncesinde ve sonrasında düşünce ve dil bozuklukları TALD ölçeği ile değerlendirilmiştir. TALD puanları normal dağılıma uymadığından tedavi öncesi ile sonrası değerlerin kıyaslanması Wilcoxon sıralı diziler testi ile yapılmıştır. Tedavi sonunda hastaların toplam TALD puanlarında anlamlı derecede düşüş saptanmıştır (Tablo 4.6).

**Tablo 4.6.** Hastaların Klozapin Tedavisi Öncesi ve Sonrasındaki TALD Puanlarının Karşılaştırılması

	Hasta tedavi başı (vizit 1)		Hasta tedavi sonu (vizit 2)		İst. analiz  Z* ,p
	Ortalama (ss)	Ortanca (min-maks)	Ortalama	Ortanca	
TALD Puanı					
Toplam	21.25 (11.04)	19.5 (3-40)	19.37 (10.37)	18.5 (3-38)	Z = -2.226 p = <b>0.026</b>
Objektif Pozitif	6.37 (5.04)	6 (1-16)	5 (3.66)	4.5 (1-11)	Z = -1.826 p = 0.068
Objektif Negatif	2.5 (2.39)	1.5 (0-7)	2.37 (2.06)	2 (0-6)	Z = -0.816 p = 0.414
Objektif Negatif	6.5 (4.34)	4 (2-12)	6.12 (3.87)	4 (2-12)	Z = -1.342 p = 0.180
Subjektif Negatif	5.5 (5.63)	3.5 (0-15)	5.62 (6.04)	3.5 (0-15)	Z = -0.447 p = 0.655

\* Wilcoxon işaretli diziler testi **İst. Analiz:** İstatistiksel analiz, **TALD:** Düşünce ve Dil Bozukluğu Ölçeği, **min:** minimum, **maks:** maksimum, **ss:** standart sapma

#### 4.3.4. Hastaların Klozapin Tedavisi Öncesi ve Sonrasındaki Yetiyitimi

##### Düzeylelerinin Karşılaştırılması

Hastaların tedavi öncesi ve sonrasındaki yetiyitimi düzeylerini kıyaslamak üzere verilen WHODAS-II ölçek skorları normal dağılıma uymadığından Wilcoxon sıralı diziler testi ile kıyaslanmıştır. Tedavi sonucunda hastaların yetiyitimi düzeylerinde anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir (Tablo 4.7).

**Tablo 4.7.** Hastaların Klozapin Tedavisi Öncesi ve Sonrasındaki WHODAS-II Ölçek Puanlarının Karşılaştırılması

	Hasta tedavi başı (vizit 1)		Hasta tedavi sonu (vizit 2)		İstatistiksel Analiz Z*,p
	Ortalama (ss)	Ortanca (min-maks)	Ortalama	Ortanca	
WHODAS-II					
Toplam	87.14 (28.53)	88 (46-134)	93.28 (22.07)	102 (44-106)	Z = -0.762 p = 0.446
Anlama – İletişim	16.14 (2.54)	16 (13-21)	16.42 (3.59)	16 (13-24)	Z = 0 p = 1
Hareket	11.28 (6.29)	7 (5-20)	14.28 (4.75)	15 (5-19)	Z = -1.483 p = 0.138
Öz bakım	7.42 (3.20)	7 (4-11)	7.85 (3.13)	9 (4-11)	Z = -0.535 p = 0.593
İlişkiler	12.85 (6.03)	11 (5-23)	15 (6.05)	16 (5-22)	Z = -1.511 p = 0.131
Yaşam faaliyetleri	18.57 (10.87)	16 (8-40)	20.57 (6.18)	20 (8-26)	Z = -0.674 p = 0.5
Toplumsal	20.85 (7.92)	21 (8-32)	19.14 (6.17)	22 (8-26)	Z = -1.236 p = 0.216

\* Wilcoxon işaretli diziler testi, **WHODAS-II:** Dünya Sağlık Örgütü Yetiyitimi Değerlendirme Çizelgesi, **min:** minimum, **maks:** maksimum, **ss:** standart sapma

#### 4.3.5. Hastaların Klozapin Tedavisi Öncesi ve Sonrasındaki Hastalık Belirti Şiddetleri ile Yetiyitimi Düzeylerinin İlişkisi

Hastaların WHODAS-II ve PANSS ölçekleri puanları Spearman korelasyon analizi ile değerlendirildiğinde tedavi başındaki WHODAS-II hareket alt ölçek puanı ile PANSS negatif belirtiler alt ölçeği puanları arasında yüksek düzeyde ve WHODAS-II öz bakım alt ölçek puanı ile PANSS genel psikopatoloji alt ölçeği puanları arasında yüksek düzeyde korelasyon saptanmıştır. Tedavi sonundaki WHODAS-II toplam ölçek puanı ile PANSS toplam puanı ve PANSS genel psikopatoloji alt ölçeği puanları arasında yüksek düzeyde korelasyon saptanmıştır (Tablo 4.8).

**Tablo 4.8.** Hastaların Klozapin Tedavisi Öncesi ve Sonrasındaki WHODAS-II Puanları ile PANSS Puanlarının Korelasyonları

Hasta Tedavi Başı	PANSS Toplam	Pozitif	Negatif	Genel Psikopatoloji
<b>WHODAS-II</b>				
Toplam	0.564	0.209	0.318	0.555
Anlama - İletişim	0.374	-0.224	0	0.337
Hareket	0.224	-0.224	<b>0.769</b>	0.037
Özbakım	0.743	0.743	-0.094	<b>0.908</b>
İlişkiler	0.595	0.090	0.371	0.595
Yaşam faaliyetleri	0.615	0.257	0.321	0.578
Toplumsal	0.306	0.432	0.037	0.487
<b>Hasta Tedavi Sonu</b>	<b>PANSS</b>	Pozitif	Negatif	Genel Psikopatoloji
	Toplam			
<b>WHODAS-II</b>				
Toplam	<b>0.893</b>	0.673	0.704	<b>0.857</b>
Anlama - İletişim	0.234	-0.193	0.224	0.126
Hareket	0.500	0.582	0.630	0.250
Özbakım	0.400	0.426	-0.019	0.600
İlişkiler	0.607	0.273	0.556	0.571
Yaşam faaliyetleri	0.225	0.295	-0.136	0.561
Toplumsal	0.218	0.417	0.283	0.109

#### 4.4. TMU İle İlgili Sonuçlar

##### 4.4.1. Hastaların Klozapin Tedavisi Öncesi TMU Bulgularının Sağlıklı

##### Kontrollerle Karşılaştırılması

İlk vizitte TMU parametreleri değerlendirilmiş olan on hasta ile sekiz sağlıklı kontrolün bulguları normal dağılıma uymadığından Mann Whitney U testi kullanılarak karşılaştırılmıştır. Hastaların istirahat motor eşik değerlerinin sağlıklı kontrollerden daha düşük olduğu, KSS ve KAİKİ parametreleri açısından gruplar arasında anlamlı fark olmadığı saptanmıştır. İKG'nin daha yüksek olması güçlenmenin daha iyi olduğunu ifade ederken, KAİ'nin ise daha düşük olması inhibisyonun daha iyi olduğunu ifade etmektedir. Sağlıklı kontrollerde İKG ve KAİ bulgularının hasta grubuna göre anlamlı olarak daha iyi olduğu gösterilmiştir (Tablo 4.9).

**Tablo 4.9.** Hastaların Klozapin Tedavisi Öncesi TMU Bulgularının Sağlıklı Kontrollerle Karşılaştırılması

Test	Kontrol (n = 8)		Hasta Tedavi Başı (Vizit 1) (n=10)		İstatistiksel Analiz Z*,p
	Ortalama (ss)	Ortanca (min – maks)	Ortalama (ss)	Ortanca (min – maks)	
İstirahat motor eşik	66.42 (11.11)	63 (54-85)	52.87 (6.91)	53 (42-62)	<b>Z= -2.432</b> <b>p =0.014</b>
KSS	117.18 (29.11)	123.6 (69-155.7)	92.96 (45.67)	83.75 (32.4-185)	Z = -1.366 p = 0.193
KAİKi (UAS =2 ms)	28.75 (24.74)	22.05 (4.7-85.81)	31.80 (17.73)	32.97 (4.52-57.28)	Z = 0.711 p = 0.515
İKG (UAS =10ms)	186.87 (60.21)	196.5 (113-268)	123.20 (44.89)	106.5 (91-216)	<b>Z = -2.489</b> <b>p = 0.012</b>
KAİ	40.37 (17.88)	45 (10-64)	70.22 (25.52)	65 (30-108)	<b>Z = 2.457</b> <b>p = 0.011</b>

\*Mann Whitney U Testi, **KSS**: Kortikal Sessiz Süre, **KAİKi**: Kısa Aralıklı İntrakortikal İnhibisyon, **İKG**: İntrakortikal Güçlenme, **KAİ**: Kısa latanslı afferent inhibisyon, **min**: minimum, **maks**: maksimum, **ss**: standart sapma

#### 4.4.2. Hastaların Klozapin Tedavisi Sonrası TMU Bulgularının Sağlıklı Kontrollerle Karşılaştırılması

Klozapin tedavisi ile 90-120 günlük izlemi tamamlanmış olan sekiz hasta ile sekiz sağlıklı kontrolün TMU bulguları Mann Whitney U testi kullanılarak karşılaştırılmıştır. Tedavi sonucunda sağlıklı kontrol grubunun yalnızca İKG parametresinin hasta grubuna göre daha iyi olduğu görülmüştür. İstirahat motor eşik ve KAİ parametrelerinde tedavi öncesi gruplar arasında anlamlı farklılık varken tedavi sonrasında fark bulunmamıştır (Tablo 4.10).

**Tablo 4.10.** Hastaların Klozapin Tedavisi Sonrası TMU Bulgularının Sağlıklı Kontrollerle Karşılaştırılması

Test	Kontrol (n=8)		Hasta Tedavi Sonu (Vizit 2) (n=8)		İstatistiksel Analiz Z*,p
	Ortalama (ss)	Ortanca (min – maks)	Ortalama (ss)	Ortanca (min – maks)	
İstirahat motor eşik	66.42 (11.11)	63 (54-85)	55.87 (5.51)	57 (44-61)	Z = -1.803 p = 0.072
KSS	117.18 (29.11)	123.6 (69-155.7)	139.61 (30.91)	147.75 (92.1-173.4)	Z = 1.389 p = 0.189
KAİKi (UAS =2 ms)	28.75 (24.74)	22.05 (4.7-85.81)	49.58 (31)	42.97 (3.24-89.89)	Z = 1.785 p = 0.083
İKG (UAS =10ms)	186.87 (60.21)	196.5 (113-268)	129 (19.89)	124.5 (109-166)	<b>Z = -1.998</b> <b>p = 0.05</b>
KAİ	40.37 (17.88)	45 (10-64)	60.42 (24.01)	70 (32-89)	Z = 1.620 p = 0.121

\*Mann Whitney U Testi, **KSS**: Kortikal Sessiz Süre, **KAİKi**: Kısa Aralıklı İntrakortikal İnhibisyon, **İKG**: İntrakortikal Güçlenme, **KAİ**: Kısa latanslı afferent inhibisyon, **min**: minimum, **maks**: maksimum, **ss**: standart sapma

#### 4.4.3. Hastaların Klozapin Tedavisi Öncesi ve Sonrasındaki TMU Bulgularının Karşılaştırılması

Klozapin tedavisi ile 90-120 günlük izlemi tamamlayan sekiz hastanın tedavi öncesi ve sonrasındaki TMU bulguları Wilcoxon işaretli diziler testi kullanılarak karşılaştırılmıştır. İstirahat motor eşik, KAİKi, İKG ve KAİ parametrelerinde tedavi sonucunda anlamlı bir değişim gözlenmemiştir. Kortikal sessiz sürenin ise tedavi sonucunda istatistiksel olarak anlamlı şekilde uzadığı görülmüştür (Tablo 4.11).

**Tablo 4.11.** Hastaların Klozapin Tedavisi Öncesi ve Sonrasındaki TMU Bulgularının Karşılaştırılması

Test	Hasta Tedavi Başı (Vizit 1) (n=8)		Hasta Tedavi Sonu (Vizit 2) (n=8)		İstatistiksel Analiz Z*,p
	Ortalama (ss)	Ortanca (min – maks)	Ortalama (ss)	Ortanca (min – maks)	
İstirahat motor eşik	52.87 (6.91)	53 (42-62)	55.87 (5.51)	57 (44-61)	Z = -1.263 p = 0.206
KSS	89.38 (47.98)	79.35 (32.4-185)	139.61 (30.91)	147.75 (92.1-173.4)	<b>Z = -2.100</b> <b>p = 0.036</b>
KAİKİ (UAS =2 ms)	34.22 (18.76)	36.42 (4.52-57.28)	49.58 (31)	42.97 (3.24-89.89)	Z = -1.400 p = 0.161
İKG (UAS =10ms)	114 (34.80)	105 (91-196)	129 (19.89)	124.5 (109-166)	Z = -1.682 p = 0.092
KAİ	65.57 (24.52)	55 (30-101)	60.42 (24.01)	70 (32-89)	Z = -1.185 p = 0.236

\* Wilcoxon işaretli diziler testi, **KSS**: Kortikal Sessiz Süre, **KAİKİ**: Kısa Aralıklı İntrakortikal İnhibisyon, **İKG**: İntrakortikal Güçlenme, **KAİ**: Kısa latanslı afferent inhibisyon, **min**: minimum, **maks**: maksimum, **ss**: standart sapma

#### 4.5. Hastalık Belirtilerindeki Değişim ile TMU Bulgularındaki Değişim Arasındaki İlişki

Tedavi sonucunda anlamlı değişim olduğu görülen PANSS toplam puanı ve alt ölçek puanlarındaki değişim ile KSS parametresindeki değişim arasında ilişki olup olmadığı Spearman korelasyon analizi ile değerlendirilmiş olup istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (Tablo 4.12).

**Tablo 4.12.** PANSS Puanlarındaki Değişim ile TMU Bulgularındaki Değişim Arasındaki Korelasyon Katsayıları

	PANSS toplam	PANSS pozitif	PANSS negatif	PANSS genel psikopatoloji
KSS	r = -0.429 p = 0.289	r = -0.429 p = 0.289	r = -0.359 p = 0.382	r = -0.429 p = 0.289

#### 4.6. Bilişsel Belirtiler ve TMU Bulgularındaki Değişim Arasındaki İlişki

Tedavi sonucunda anlamlı değişim olduğu görülen RİSÖT-5, Stroop-2 ve Stroop-4 performanslarındaki değişim ile KSS parametresindeki değişim arasında ilişki olup olmadığı Spearman korelasyon analizi ile değerlendirilmiş olup istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (Tablo 4.13).

**Tablo 4.13.** Bilişsel Test Puanlarındaki Değişim ile TMU Bulgularındaki Değişim Arasındaki Korelasyon Katsayıları

	<b>RİSÖT-5</b>	<b>Stroop -2</b>	<b>Stroop-4</b>
<b>KSS</b>	r = -0.503 p = 0.204	r = -0.436 p = 0.328	r = 0.214 p = 0.645



## 5. TARTIŞMA

Araştırmaya Hacettepe Üniversitesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları polikliniği veya yataklı servisinde şizofreni tanısıyla izlenen ve takip eden doktorlarınca klozapin tedavisine geçiş planlanan on hastanın dahil edilmesi çalışma ekibince uygun bulunmuştur. İlk değerlendirmeleri yapılan on hastadan ikisinin izlemi klozapin tedavisine devam etmekle ilgili yaşanan güçlükler nedeniyle tamamlanamamıştır. İzlemine devam edilen sekiz hasta ile yaş ve cinsiyet bakımından eşleştirilmiş sekiz sağlıklı kontrol çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların klozapin tedavisine geçiş öncesinde ve 90-120 gün sonra TMU ile KSS, KAİKİ, İKG, KAİ parametreleri ölçülmüş, psikopatoloji, düşünce ve dil bozuklukları, yetiyitimi düzeyleri ve bilişsel test performansları değerlendirilmiştir. Sağlıklı kontrollerde de TMU ile KSS, KAİKİ, İKG, KAİ parametreleri ölçülmüştür. Hastaların TMU parametrelerinin klozapin tedavisi öncesi ve sonrasında sağlıklı kontroller ile karşılaştırılması, ayrıca tedavi öncesi ve sonrası ölçülen parametrelerin birbirleri ile karşılaştırılması hedeflenmiştir. Tedavi sonrası TMU parametrelerinde değişim olup olmadığı ve bu değişimin psikopatoloji, düşünce ve dil bozuklukları, yetiyitimi düzeyleri ve bilişsel test performanslarındaki değişimle ilişkili olup olmadığı değerlendirilmiştir.

Klozapin tedavisi ile 90-120 gün arası izlem sonucunda hastaların PANSS ile değerlendirilen psikopatoloji şiddetlerinde azalma olduğu gösterilmiştir. PANSS toplam puanları ve pozitif belirtiler, negatif belirtiler ve genel psikopatoloji alt ölçek puanlarında istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş olduğu bulunmuştur. Bu durum çalışmaya dahil edilen hastaların 90-120 gün arası süren klozapin tedavisinden klinik olarak fayda görmüş olduklarını göstermektedir. Klozapinin tedaviye dirençli şizofrenideki etkisini diğer antipsikotiklerle kıyaslayan çalışmaların derlendiği yakın zamanda yayınlanmış bir metaanalizde de klozapinin pozitif belirtilerin tedavisinde hem kısa hem uzun dönemde daha etkili olduğu, negatif belirtilerin tedavisinde ise yalnızca kısa dönemde daha etkili olduğu bildirilmiştir (154). Kısa dönem tanımı olarak üç aydan daha kısa süre kabul edilmiştir. Araştırmamızın izlem süresinin 90-120 gün olduğu düşünülürse klozapinin negatif belirtiler üzerine etkisinin uzun dönemde de

sürüp sürmediğinin anlaşılması için daha uzun izlem süresine ihtiyaç olduğu söylenebilir.

Hastaların klozapin tedavisi ile düşünce ve dil bozukluklarında değişim olup olmadığı TALD ölçeği ile değerlendirilmiş, tedavi sonunda TALD toplam puanında anlamlı bir azalma olduğu görülmüş, alt ölçek puanları arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmemiştir. Nesnel pozitif alt ölçeği puanının istatistiksel anlamlılığa yakın bir düşüş gösterdiği saptanmıştır ( $p = 0.068$ ). Boer ve arkadaşlarının yapmış oldukları bir çalışmada klozapin, olanzapin gibi D2 reseptörüne bağlanma oranları daha düşük olan ilaçları kullanan hastaların haloperidol, risperidon gibi D2 reseptörüne bağlanma oranları daha yüksek olan ilaçları kullanan hastalara göre dil bozukluklarının, sedasyon etkisinden bağımsız olarak, daha az olduğu gösterilmiştir (155). Klozapinin araştırmamızdaki nesnel pozitif düşünce ve dil bozuklukları üzerine olan olumlu etkisinin hastaların pozitif psikotik belirtileri üzerine olan olumlu etkileriyle de bağlantılı olabileceği öne sürülebilir. Klozapinin çalışmamızda tespit edilen bu olası olumlu etkisinin daha geniş örneklemlerle izlem çalışmalarıyla da gösterilmesi gerektiğini düşünmekteyiz. Öte yandan, Mutlu ve arkadaşlarının araştırmalarında klozapin kullanan hastalarda nesnel negatif düşünce ve dil bozuklukları diğer ilaçları kullanan hastalara göre daha yüksek bulunmuştur (130). Klozapinin nesnel negatif belirtileri artırıp artırmadığının, bu hastaların tedaviye dirençli oldukları için halihazırda klozapin tedavisinden önce de nesnel negatif düşünce ve dil bozukluklarının diğer hastalardan yüksek olabileceği düşünülerek, izlem çalışmaları ile gösterilebileceği yazarlarca önerilmiştir. Mutlu ve arkadaşlarının çalışmasına dahil edilen ve klozapin kullanmakta olan hastaların araştırmamızın tedavi süresi olan 90-120 günden daha uzun süredir klozapin kullanmakta oldukları göz önünde bulundurulursa, bu sorunun daha geniş bir örneklem ile daha uzun süreli izlem çalışmaları yapılarak değerlendirilmesi uygun olacaktır.

Hastaların tedavi öncesi ve sonrasındaki yetiyitimi durumlarını değerlendirmek üzere WHODAS-II ölçeği verilmiştir. Yetiyitiminde istatistiksel olarak anlamlı bir değişim olmamıştır. Agrawal ve Rath'ın şizofreni hastalarında tipik ve atipik antipsikotiklerin yetiyitimine olan etkilerini WHODAS-II skorlarını kullanarak

araştırdıkları bir çalışmada 6 aylık ve 12 aylık atipik antipsikotik tedavisi ile yetiyitiminde azalmanın daha fazla olduğu, bu etki açısından atipik antipsikotikler arasında fark olmadığı belirtilmiştir (156). Çalışmamızda hastaların tedavi dirençli olmaları ve tedavi başında yetiyitimi skorlarının yüksek olması nedeniyle yetiyitiminde değişimin 90-120 gün içinde yeterince görülmemiş olması olasıdır. Klozapinin yetiyitimine olan etkisinin daha geniş örnekleme daha uzun süreli izlem çalışmaları ile değerlendirilmesi bu etkinin görülmesini sağlayabilir. Hastaların tedavi öncesindeki PANSS genel psikopatoloji alt ölçeği puanları ile WHODAS-II özbakım alt ölçeği puanları arasında güçlü düzeyde korelasyon saptanmıştır. Klozapin tedavisi sonrasında ise PANSS toplam ve genel psikopatoloji alt ölçeği ile WHODAS-II toplam puanları arasında güçlü düzeyde korelasyon saptanmıştır. Ertuğrul ve arkadaşlarının çalışmasında şizofreni hastalarında WHODAS-II ile değerlendirilen yetiyitimi düzeyleri ile PANSS toplam puanları ve alt ölçek puanları arasında ilişki olduğu bulunmuştur (157). Gürcan ve arkadaşlarının klozapin tedavisi almakta olan hastalarla yaptıkları bir çalışmada da WHODAS-II ile değerlendirilen yetiyitimi düzeyleri ile PANSS toplam puanları arasında ilişki olduğu bildirilmiştir (158). Rajkumar ve arkadaşlarının yaptıkları bir araştırmada da klozapin kullanmakta olan hastaların belirti şiddeti ile WHODAS-II ile değerlendirilen yetiyitimi düzeyleri arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (159). Bu çalışmanın bulguları da kesitsel olarak psikopatoloji şiddetinin yetiyitimi şiddetiyle ilişkili olduğunu gösteren önceki çalışma bulgularıyla uyumludur.

Hastalarda klozapin tedavisi ile genel bilişsel performansta belirgin bir değişiklik olmadığı söylenebilir. Stroop testi ikinci bölümü performansı tedavi sonrasında bozulurken, Stroop testi dördüncü bölümü performansında tedavi sonrasında artış gözlenmesi birbiriyle çelişen bir bulgu olarak göze çarpmaktadır. İki bölümde de dikkat ve bilişsel hız ölçülmektedir, aynı alanları değerlendiren sayı dizisi, iz sürme testi, yap/yapma testleri sonuçlarında istatistiksel olarak anlamlı bir değişme saptanmamıştır.

Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi beşinci bölümü, verilen kelimeleri öğrenme performansında istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmeye yakın bir bozulma olduğu gözlenmiştir. Klozapinin bilişsel belirtiler üzerindeki etkileri konusunda alanyazında

çelişkili bulgular mevcuttur. Klozapinin dikkat ve sözel bellekle ilgili olumlu etkileri olduğu (126), sözel akıcılık performansına risperidona kıyasla daha fazla katkıda bulunduğu (127) belirtilmiş olsa da klozapin kullanan hastalarda diğer atipik antipsikotikleri kullanan hastalara kıyasla bir çok bilişsel alanda daha fazla bozulma olduğu da gösterilmiştir (128). Araştırmamızda örneklem yetersizliği, dahil edilen hastaların tedaviye dirençli hastalar olup bazal bilişsel performanslarında belirgin bozulma olması, 90-120 gün izlem süresinin klozapinin bilişsel işlevler üzerindeki etkisini görmemiz için yeterli bir süre olmayabileceği faktörleri düşünülerek literatürle uyumlu anlamlı bir sonuç gözlenemediği söylenebilir.

Hastaların tedavi öncesi istirahat motor eşik değerleri, kontrol grubunun istirahat motor eşik değerlerinden anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Tedavi sonrasında hastaların istirahat motor eşik değerleri ile kontrol grubunun istirahat eşik değerleri arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir; ancak hastaların istirahat motor eşik değerlerinde tedavi sonrasında öncesine göre anlamlı bir değişim istatistiksel olarak saptanmamıştır. Alanyazında şizofreni hastalarının istirahat motor eşik değerlerini sağlıklı kontrollerle benzer bulan bir çok çalışma mevcuttur (61,65,67,108,160), öte yandan bazı çalışmalarda şizofreni hastalarının istirahat motor eşik değerlerinin daha düşük olduğu gösterilmiştir (64,161). Klozapin tedavisinin istirahat motor eşik üzerine etkisini değerlendiren bir izlem çalışması mevcut olup, tedavinin altıncı haftası ve altıncı ayında istirahat motor eşik değerinde değişim olmadığı gözlenmiştir (2). Yıldız ve arkadaşlarının atipik antipsikotik tedavi başlanan hastalarla yaptıkları bir izlem çalışmasında sekiz haftalık izlem sonucunda istirahat motor eşikte değişim olmamıştır (66). Benzer şekilde Frank ve arkadaşlarının çalışmasında (133) üç haftalık ketiyapin tedavisinden sonra, Ustohal ve arkadaşlarının çalışmasında (134) dört haftalık risperidon tedavisinden sonra istirahat motor eşikte anlamlı bir değişim gözlenmemiştir.

Hastaların tedavi öncesinde ve sonrasındaki kortikal sessiz sürelerinin kontrol grubu ile benzer olduğu bulunmuştur. Alanyazında şizofrenide kortikal sessiz süre ile ilgili farklı bulgular mevcuttur. Şizofrenide kortikal sessiz sürenin daha uzun olduğu tekrarlanan bir bulgudur (60,63,66,67). Öte yandan alanyazında kortikal sessiz

sürenin şizofrenide azalmış olduğu da bildirilmiştir (68). Araştırmamızda hastaların klozapin tedavisi sonrasında öncesine göre kortikal sessiz süre değerlerinde anlamlı olarak uzama olduğu; ancak bu artışa rağmen tedavi sonucunda kontrollerle farklılık gözlenmediği gösterilmiştir. Kortikal sessiz sürenin klozapin tedavisi almakta olan hastalarda tipik ve atipik antipsikotik kullanan diğer hastalara göre daha uzun olduğu Liu ve arkadaşları tarafından gösterilmiştir (135). Daskalakis ve arkadaşları ise ortalama 2.5 yıldır klozapin tedavisi kullanan hastalarda tedavisiz hastalara göre kortikal sessiz sürenin daha uzun olduğunu bulmuşlardır (63). Miyazawa ve arkadaşları ise klozapin kullanmakta olan hastaların, farklı antipsikotik tedavileri alan hastalar ve sağlıklı kontrollere kıyasla kortikal sessiz sürelerinin daha uzun olduğunu göstermişlerdir (162). Klozapin tedavisinin kortikal sessiz süre üzerindeki etkisini araştıran bir izlem çalışması bulunmaktadır. Kaster ve arkadaşlarının araştırmalarında tedavi öncesinde hasta grubu ve kontrol grubu arasında kortikal sessiz süre açısından fark gözlenmezken klozapin tedavisinin altıncı haftası ve altıncı ayında kortikal sessiz sürenin uzadığı tespit edilmiştir (2). Araştırma bulgularımızın klozapinin kortikal sessiz süre üzerindeki etkisini araştıran diğer çalışmalarla benzer olduğu söylenebilir. Bu bağlamda klozapinin GABA-B reseptörü üzerine olan düzenleyici etkisinin, GABA-B aracılı bir parametre olan kortikal sessiz sürenin uzamasında rol oynuyor olabileceği öne sürülmüştür (2). Kaster ve arkadaşlarının araştırmasında kortikal sessiz sürede gerçekleşen bu değişimin hastalık şiddetindeki gerçekleşen değişimle korelasyon göstermediği ifade edilmiştir (2). Yıldız ve arkadaşlarının atipik antipsikotik tedaviye geçilen on bir hasta ile yaptıkları araştırmada, hastalardan beşinin klozapin kullanmakta olduğu belirtilmiş ve tedavi başlangıcında kortikal sessiz süre kontrollerle benzer bulunmuşken, tedavi sonunda kontrollere kıyasla uzamış olduğu tespit edilmiştir (66). Bu değişimin klozapinin ve olası olarak diğer atipik antipsikotiklerin GABA-B aracılı kortikal inhibisyonu artırmasıyla ilişkili olabileceği tartışılmıştır. Kortikal sessiz sürede gerçekleşen bu değişim hastalık belirtilerindeki düzelme ile ilişkili bulunmamıştır. Benzer şekilde araştırmamızda da psikopatoloji şiddetinde gözlenen düzelme ile kortikal sessiz süredeki uzama arasında korelasyon tespit edilmemiştir. Şizofreni hastalarında kortikal inhibisyon bozukluklarını gösteren diğer

bir parametre P50 baskılanmasındaki bozukluklardır. P50 baskılanması eksitator nöronlardaki presinaptik GABA-B reseptörlerinin etkinliğiyle ilişkili bir parametre olup şizofreni hastalarında bozulmuş olduğu gösterilmiştir (163). P50 baskılanmasının klozapin kullanan hastalarda tipik antipsikotik kullanan hastalara göre daha fazla olduğu bulunmuştur ve bu parametre de psikopatoloji düzeyi ile korelasyon göstermemiştir(164). Kaster ve arkadaşları GABA-B reseptörünün şizofrenide potansiyel bir tedavi hedefi olabileceği ve klozapinin özgül etkisinde rolü olabileceğini öne sürmüşlerdir (2). Mevcut bulgular ışığında klozapinin kortikal inhibisyon eksikliğini GABA-B aracılığıyla düzeltici bir etkisi olabileceği ancak bu etkinin psikopatolojideki karşılığının henüz gösterilememiş olduğu söylenebilir. Kortikal sessiz süredeki değişim ile tedavi sonunda değişim gözlenen bilişsel testler olan Stroop-2, Stroop-4 ve RiSÖT-5 performanslarındaki değişim arasında da ilişki saptanmamıştır. Klozapinin kortikal inhibisyon üzerindeki olumlu etkilerinin psikopatoloji şiddeti veya bilişsel performans üzerine etkilerini araştıran ek izlem çalışmalarının olumlu katkısı olacağı düşünülmektedir.

Hastaların tedavi öncesinde ve sonrasındaki KAİKİ parametrelerinin kontrol grubu ile benzer olduğu ve tedavi sonrasında da KAİKİ parametresinde anlamlı bir değişim olmadığı bulunmuştur. Alanyazında kısa aralıklı intrakortikal inhibisyonun şizofreni hastalarında sağlıklı kontrollere göre azalmış olduğunu gösteren bir çok çalışma bulunmaktadır. Bu bozulma ilk atak psikozda (60), yakın zamanda tanı alan hastalarda (61) ve kronik hastalarda (62) gösterilmiştir. KAİKİ'nin değerlendirildiği 12 çalışmanın metaanalizinde şizofrenide KAİKİ'nin sağlıklı kontrollere nazaran azalmış olduğu bildirilmiştir (69). Alanyazında bizim araştırma sonucumuzla benzer olarak KAİKİ parametresinde şizofreni hastaları ile sağlıklı kontroller arasında anlamlı fark olmadığını belirten çalışmalar da mevcuttur (61,63,64). Klozapin ile KAİKİ ilişkisine değinecek olursak Liu ve arkadaşlarının araştırmasında klozapin kullanan hastalarda sağlıklı kontroller ve klozapin dışı antipsikotik tedaviler kullanan hastalara kıyasla kısa aralıklı inhibisyonun azalmış olduğu bulunmuştur (135). Bu ilişkinin kesitsel değerlendirildiği bir diğer araştırmada ise klozapin kullanan hastalar ile tedavisiz hastalar arasında KAİKİ parametresi açısından fark bulunmamıştır (63). Kaster ve

arkadaşlarının klozapin tedavisinin etkisini inceledikleri izlem çalışmasında bazalde ve tedavinin altıncı haftasında hastalar ile kontrol grubu arasında KAİKİ'nin benzer olduğu bulunmuştur (2). Tedavinin altıncı ayında ise istatistiksel olarak anlamlı bir değişim bulunmasa da kısa aralıklı intrakortikal inhibisyonda düzelme yönünde bir eğilime dikkat çekilmiş, klozapinin GABA-A aracılı kortikal inhibisyon üzerine etkisinin daha uzun süre gerektiriyor olabileceği öne sürülmüştür (2). Araştırmamızda böyle bir etki gözlenmemiş olup bu durum çalışmanın 90-120 günlük bir izlem süresini içermesiyle ilişkili olabilir. Öte yandan, bu bulgu klozapinin moleküler olarak gösterilen GABA-B reseptöründe düzenleyici etkiyle GABA'nın reseptöre bağlanmasını kolaylaştırması (122) ve GABA-A reseptörü üzerinde gösterilmiş bilinen bir etkisinin olmaması ile de uyumludur.

Hastalarda tedavi öncesinde ve sonrasında intrakortikal güçlenmenin kontrol grubuna göre bozulmuş olduğu, tedavi sonrasında ise intrakortikal güçlenmede anlamlı bir değişim olmadığı bulunmuştur. Şizofreni hastalarında intrakortikal güçlenmenin araştırıldığı çalışmaların farklı bulguları mevcuttur. İntrakortikal güçlenmenin şizofreni geliştirme riski olan bireylerde, ilk atak şizofrenide, tedavi alan ve almayan kronik şizofreni hastalarında kontrollerden farklı olmadığı gösterildiği çalışmalar ön plana çıkmaktadır [67]. Yıldız ve arkadaşları ise İKG'nin şizofreni hastalarında sağlıklı kontrollere kıyasla bozulmuş olduğunu ve atipik antipsikotik tedavi ile İKG'de düzelme olduğunu göstermişlerdir (66). Noda ve arkadaşlarının dorsolateral prefrontal korteksten EEG aracılı yaptıkları ölçümde de İKG'nin şizofreni hastalarında daha düşük olduğu ve psikopatoloji şiddeti ile korele olduğu gösterilmiştir (165). Araştırmamızın da bu çalışmalar gibi şizofrenide glutamaterjik yollardaki bozulmayla uyumlu sonuçlandığı söylenebilir. Kaster ve arkadaşlarının klozapinin intrakortikal güçlenme üzerine olan etkisinin değerlendirildiği izlem çalışmasında da, İKG tedavi öncesinde sağlıklı kontrollerle benzer bulunmuş ve tedavi ile bir değişiklik gözlenmemiştir (2). Klozapinin NMDA aracılı yollar üzerinden etki etmediği, bu nedenle bir değişime sebep olmadığı öne sürülmüştür. Öte yandan, klozapinin metaboliti olan N-desmetilklozapin aracılığıyla NMDA reseptör aktivitesini artırdığı (166) ve klozapinin NMDA reseptörüne glisin bölgesi üzerinden etki ettiği

gösterilmiştir (167). Klozapinin NMDA aracılı etkisinin bizim araştırmamızda da intrakortikal güçlenmeyi etkileyecek derecede ortaya çıkmadığı düşünülebilir.

Hastalarda tedavi öncesinde kısa latanslı afferent inhibisyonun kontrol grubuna göre bozulmuş olduğu gösterilmiştir. Tedavi sonunda ise, istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik gözlenmemesine rağmen, hasta grubu ile sağlık kontrol grubu KAI açısından benzer bulunmuştur. Bu durum klozapininin istatistiksel olarak anlamlılık düzeyine ulaşmayan bir olumlu etkisi olduğunu düşündürmektedir. Alanyazında kısa latanslı afferent inhibisyon şizofreni hastalarında yalnızca bir araştırmada değerlendirilmiştir. Noda ve arkadaşlarının yaptıkları TMU-EEG araştırmasında şizofreni hastalarında motor kortekste KAI parametresi sağlıklı kontrollerle benzer bulunmuştur (87). Bizim araştırmamızda motor korteksten yapılan bu ölçüm ile sağlıklı kontrollerle şizofreni hastalarında fark olduğu ilk kez gösterilmiştir. Noda ve arkadaşlarının araştırmasında dorsolateral prefrontal kortekste KAI'nin şizofreni hastalarında sağlıklı kontrollere kıyasla azalmış olduğu bulunmuştur (87). KAI ile klozapin ilişkili ilk kez bizim araştırmamızda değerlendirilmiş olup esas olarak kolinerjik bir parametre olan KAI üzerinde klozapinin istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi gözlenmemiştir. Ancak, tedavi sonunda hastalar ve kontrollerin bu parametre açısından benzer bulunduğu düşünüldüğünde antikolinerjik etkisi de bulunan klozapinin kolinerjik metaboliti N-desmetilklozapin üzerinden kısa latanslı afferent inhibisyona katkıda bulunuyor olabileceği öne sürülebilir. Kolinerjik bir parametre olan KAI'nin multiple skleroz hastalarında yapılan bir araştırmada sözel bellek performansı ile pozitif yönde korelasyonu gösterilmiştir (168). Noda ve arkadaşlarının şizofreni hastalarında yaptıkları araştırmada KAI ile iz sürme B testi puanı ile A testi puanının oranı ile değerlendirilen yürütücü işlevler arasında korelasyon bulunmuştur (87). Noda ve arkadaşlarının sağlıklı yaşlı erişkinlerde dorsolateral prefrontal korteksten TMU-EEG aracılı yaptıkları ölçümde KAI ile Harf-Sayı Dizisi Testi performansı arasında pozitif yönde korelasyon bulunmuştur (169). Klozapinin bilişsel performans üzerine olan etkilerinde kolinerjik yolların rolünü anlamak üzere KAI'nin değerlendirildiği başka çalışmaların katkısı olacaktır. Ayrıca KAI'nin motor korteks üzerinden ölçümünde şizofreni hastalarındaki



bozulmanın yeniden gösterilmesi için ek izlem çalışmalarına gerek olduğu düşünülmektedir.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Araştırmamızda 90-120 günlük klozapin tedavisi sonrasında hastaların psikopatoloji şiddetinde ve düşünce ve dil bozukluklarında iyileşme gözlenirken, yetiyitimi düzeyleri ve bilişsel performanslarında belirgin bir değişiklik gözlenmemiştir.

Transkraniyel manyetik uyarım ile ölçülen parametreler içinden istirahat motor eşik, İKG ve KAİ tedavi başında hasta ve sağlıklı kontroller arasında farklı bulunurken, tedavinin ardından yalnızca İKG'nin hasta ve sağlıklı kontroller arasında farklı olduğu görülmüştür. Ayrıca kortikal sessiz sürenin tedavi ardından istatistiksel olarak anlamlı şekilde uzadığı tespit edilmiştir. Hastalarda glutamaterjik yollarda kontrollere göre bozulma olduğu ve bu durumun tedaviden etkilenmediği düşünülebilir. Klozapinin istirahat motor eşiği artırarak uyarılabilirliği azalttığı, benzer şekilde GABA-B aracılı yollar üzerinden etki ederek kortikal sessiz süreyi uzattığı, dolayısıyla kortikal inhibisyonu artırdığı söylenebilir. Hastalarda başlangıçta kortikal sessiz sürenin kontrollere göre farklı olmaması, ortalama 11.5 yıldır şizofreni tanısı mevcut olan hastaların daha önce kullandıkları tedavilerin etkileriyle de ilişkili olabilir. Bu etkilere rağmen klozapinin kortikal sessiz süreyi belirgin şekilde uzatmış olması alanyazında klozapin alan hastalarda kortikal sessiz süreyi diğer tedavileri alan hastalara nazaran daha uzun bulan çalışmalarla uyumlu bir bulgudur (135), (162). Bu araştırmaların kesitsel olmaları nedeniyle klozapin alan hastalarda kortikal sessiz sürenin uzun olmasının klozapinin etkisi olup olmadığı net olarak gösterilememiştir. Hastaların tedaviye dirençli olmaları nedeniyle klozapin tedavisi kullandıkları, hastalık belirtilerinin ilerlemiş olmasının da kortikal sessiz sürenin uzunluğuyla bağlantılı olabileceği tartışılmıştır. Klozapinin kortikal inhibisyon parametreleri üzerine etkisini araştıran tek bir izlem çalışması bulunmaktadır, bu çalışmada klozapinin kortikal sessiz süreyi artırdığı gösterilmiştir (2). Bizim araştırmamızın da benzer bulguyla sonuçlanması, bu etkinin hastalık şiddetiyle değil klozapinle ilişkili olabileceği görüşünü desteklemektedir.

Kortikal sessiz süredeki değişim ile psikopatoloji şiddetindeki azalma arasında bir ilişki gösterilememiştir, bu bulgu da Kaster ve arkadaşlarının yaptığı izlem çalışmasının bulgularıyla uyumludur (2). Bu durum GABA-B aracılı yolların tedavi hedefi olup olamayacağı konusunda ek araştırmalara ihtiyaç olduğunu düşündürmektedir.

Araştırmamızda KAI'nin motor korteksten yapılan ölçümünde şizofreni hastalarında bozulma olduğu alanyazında ilk defa gösterilmiş bir bulgudur. Bu bulgu bilişsel performansla da ilişkili olduğu bilinen kolinerjik yolların şizofreni patofizyolojisindeki rolüne bir katkı sağlayabilir. Ayrıca klozapin tedavisinden sonra hastalarla sağlıklı kontrollerin KAI parametrelerin benzer olması da klozapinin antikolinerjik bir ilaç olmasına rağmen metaboliti N-desmetilklozapin yoluyla kolinerjik etkinliği olduğu teorisine katkıda bulunmaktadır. Bu alanda geniş örneklemlerle izlem çalışmalarına ihtiyaç olduğu düşünülmektedir.

## 7. KAYNAKLAR

1. Carlsson A, Waters N, Holm-Waters S, Tedroff J, Nilsson M, Carlsson ML. Interactions between monoamines, glutamate, and GABA in schizophrenia: new evidence. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2001;41:237-260.
2. Kaster TS, de Jesus D, Radhu N, Farzan F, Blumberger DM, Rajji TK, Fitzgerald PB, Daskalakis ZJ. Clozapine potentiation of GABA mediated cortical inhibition in treatment resistant schizophrenia. *Schizophr Res* 2015;165:157-162.
3. Blum BP, Mann JJ. The GABAergic system in schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol* 2002;5:159-179.
4. Roberts E. Prospects for research on schizophrenia. An hypotheses suggesting that there is a defect in the GABA system in schizophrenia. *Neurosci Res Program Bull* 1972;10:468-482.
5. H. DTJ. *Modern Psychiatric Treatment*. Vol 2. Oxford: Blackwell, 1971.
6. Carlsson A. The current status of the dopamine hypothesis of schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 1988;1:179-186.
7. Krystal JH, Karper LP, Seibyl JP, Freeman GK, Delaney R, Bremner JD, Heninger GR, Bowers MB, Jr., Charney DS. Subanesthetic effects of the noncompetitive NMDA antagonist, ketamine, in humans. Psychotomimetic, perceptual, cognitive, and neuroendocrine responses. *Arch Gen Psychiatry* 1994;51:199-214.
8. Javitt DC, Zukin SR. Recent advances in the phencyclidine model of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1991;148:1301-1308.
9. Benes FM. Emerging principles of altered neural circuitry in schizophrenia. *Brain Res Brain Res Rev* 2000;31:251-269.
10. O'Connor WT, O'Shea SD. Clozapine and GABA transmission in schizophrenia disease models: establishing principles to guide treatments. *Pharmacol Ther* 2015;150:47-80.

11. Gao R, Penzes P. Common mechanisms of excitatory and inhibitory imbalance in schizophrenia and autism spectrum disorders. *Curr Mol Med* 2015;15:146-167.
12. Lewis DA, Curley AA, Glausier JR, Volk DW. Cortical parvalbumin interneurons and cognitive dysfunction in schizophrenia. *Trends Neurosci* 2012;35:57-67.
13. Cardin JA, Carlén M, Meletis K, Knoblich U, Zhang F, Deisseroth K, Tsai LH, Moore CI. Driving fast-spiking cells induces gamma rhythm and controls sensory responses. *Nature* 2009;459:663-667.
14. Selten M, van Bokhoven H, Nadif Kasri N. Inhibitory control of the excitatory/inhibitory balance in psychiatric disorders. *F1000Res* 2018;7:23.
15. Gordon E, Williams L, Haig AR, Wright J, Meares RA.
16. Baldeweg T, Spence S, Hirsch SR, Gruzelier J. Gamma-band electroencephalographic oscillations in a patient with somatic hallucinations. *Lancet*. Vol 352. England, 1998:620-621.
17. de Jonge JC, Vinkers CH, Hulshoff Pol HE, Marsman A. GABAergic Mechanisms in Schizophrenia: Linking Postmortem and In Vivo Studies. *Front Psychiatry* 2017;8:118.
18. Akbarian S, Kim JJ, Potkin SG, Hagman JO, Tafazzoli A, Bunney WE, Jr., Jones EG. Gene expression for glutamic acid decarboxylase is reduced without loss of neurons in prefrontal cortex of schizophrenics. *Arch Gen Psychiatry* 1995;52:258-266.
19. Guidotti A, Auta J, Davis JM, Di-Giorgi-Gerevini V, Dwivedi Y, Grayson DR, Impagnatiello F, Pandey G, Pesold C, Sharma R, Uzunov D, Costa E. Decrease in reelin and glutamic acid decarboxylase67 (GAD67) expression in schizophrenia and bipolar disorder: a postmortem brain study. *Arch Gen Psychiatry* 2000;57:1061-1069.
20. Mirnics K, Middleton FA, Marquez A, Lewis DA, Levitt P. Molecular characterization of schizophrenia viewed by microarray analysis of gene expression in prefrontal cortex. *Neuron* 2000;28:53-67.

21. Volk DW, Austin MC, Pierri JN, Sampson AR, Lewis DA. Decreased glutamic acid decarboxylase67 messenger RNA expression in a subset of prefrontal cortical gamma-aminobutyric acid neurons in subjects with schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2000;57:237-245.
22. Knable MB, Barci BM, Webster MJ, Meador-Woodruff J, Torrey EF. Molecular abnormalities of the hippocampus in severe psychiatric illness: postmortem findings from the Stanley Neuropathology Consortium. *Mol Psychiatry* 2004;9:609-620, 544.
23. Dracheva S, Elhakem SL, McGurk SR, Davis KL, Haroutunian V. GAD67 and GAD65 mRNA and protein expression in cerebrocortical regions of elderly patients with schizophrenia. *J Neurosci Res* 2004;76:581-592.
24. Hakak Y, Walker JR, Li C, Wong WH, Davis KL, Buxbaum JD, Haroutunian V, Fienberg AA. Genome-wide expression analysis reveals dysregulation of myelination-related genes in chronic schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001;98:4746-4751.
25. Veldic M, Guidotti A, Maloku E, Davis JM, Costa E. In psychosis, cortical interneurons overexpress DNA-methyltransferase 1. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005;102:2152-2157.
26. Benes FM, Todtenkopf MS, Logiotatos P, Williams M. Glutamate decarboxylase(65)-immunoreactive terminals in cingulate and prefrontal cortices of schizophrenic and bipolar brain. *J Chem Neuroanat* 2000;20:259-269.
27. Woo TU, Walsh JP, Benes FM. 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* 2004;61:649-657.
28. Hashimoto T, Bazmi HH, Mirnics K, Wu Q, Sampson AR, Lewis DA. Conserved regional patterns of GABA-related transcript expression in the neocortex of subjects with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2008;165:479-489.

29. Impagnatiello F, Guidotti AR, Pesold C, Dwivedi Y, Caruncho H, Pisu MG, Uzunov DP, Smalheiser NR, Davis JM, Pandey GN, Pappas GD, Tueting P, Sharma RP, Costa E. A decrease of reelin expression as a putative vulnerability factor in schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998;95:15718-15723.
30. Fatemi SH, Stary JM, Earle JA, Araghi-Niknam M, Eagan E. GABAergic dysfunction in schizophrenia and mood disorders as reflected by decreased levels of glutamic acid decarboxylase 65 and 67 kDa and Reelin proteins in cerebellum. *Schizophr Res* 2005;72:109-122.
31. Thompson M, Weickert CS, Wyatt E, Webster MJ. Decreased glutamic acid decarboxylase(67) mRNA expression in multiple brain areas of patients with schizophrenia and mood disorders. *J Psychiatr Res* 2009;43:970-977.
32. Hashimoto T, Volk DW, Eggan SM, Mirnics K, Pierri JN, Sun Z, Sampson AR, Lewis DA. Gene expression deficits in a subclass of GABA neurons in the prefrontal cortex of subjects with schizophrenia. *J Neurosci* 2003;23:6315-6326.
33. Pierri JN, Chaudry AS, Woo TU, Lewis DA. Alterations in chandelier neuron axon terminals in the prefrontal cortex of schizophrenic subjects. *Am J Psychiatry* 1999;156:1709-1719.
34. Ohnuma T, Augood SJ, Arai H, McKenna PJ, Emson PC. Measurement of GABAergic parameters in the prefrontal cortex in schizophrenia: focus on GABA content, GABA(A) receptor alpha-1 subunit messenger RNA and human GABA transporter-1 (HGAT-1) messenger RNA expression. *Neuroscience* 1999;93:441-448.
35. Konopaske GT, Sweet RA, Wu Q, Sampson A, Lewis DA. Regional specificity of chandelier neuron axon terminal alterations in schizophrenia. *Neuroscience* 2006;138:189-196.
36. Goei VL, Choi J, Ahn J, Bowlus CL, Raha-Chowdhury R, Gruen JR. Human gamma-aminobutyric acid B receptor gene: complementary DNA cloning, expression, chromosomal location, and genomic organization. *Biol Psychiatry* 1998;44:659-666.

37. Zhao X, Qin S, Shi Y, Zhang A, Zhang J, Bian L, Wan C, Feng G, Gu N, Zhang G, He G, He L. Systematic study of association of four GABAergic genes: glutamic acid decarboxylase 1 gene, glutamic acid decarboxylase 2 gene, GABA(B) receptor 1 gene and GABA(A) receptor subunit beta2 gene, with schizophrenia using a universal DNA microarray. *Schizophr Res* 2007;93:374-384.
38. Monkul ES, Yildiz A, JCS. [Magnetic resonance spectroscopy (MRS) applications in bipolar disorder]. *Turk Psikiyatri Derg* 2004;15:138-147.
39. Goto N, Yoshimura R, Kakeda S, Moriya J, Hori H, Hayashi K, Ikenouchi-Sugita A, Nakano-Umene W, Katsuki A, Nishimura J, Korogi Y, Nakamura J. No alterations of brain GABA after 6 months of treatment with atypical antipsychotic drugs in early-stage first-episode schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2010;34:1480-1483.
40. Kelemen O, Kiss I, Benedek G, Kéri S. Perceptual and cognitive effects of antipsychotics in first-episode schizophrenia: the potential impact of GABA concentration in the visual cortex. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2013;47:13-19.
41. Marsman A, Mandl RC, Klomp DW, Bohlken MM, Boer VO, Andreychenko A, Cahn W, Kahn RS, Luijten PR, Hulshoff Pol HE. GABA and glutamate in schizophrenia: a 7 T <sup>1</sup>H-MRS study. *Neuroimage Clin* 2014;6:398-407.
42. Rowland LM, Kontson K, West J, Edden RA, Zhu H, Wijtenburg SA, Holcomb HH, Barker PB. In vivo measurements of glutamate, GABA, and NAAG in schizophrenia. *Schizophr Bull* 2013;39:1096-1104.
43. Rowland LM, Krause BW, Wijtenburg SA, McMahon RP, Chiappelli J, Nugent KL, Nisonger SJ, Korenic SA, Kochunov P, Hong LE. Medial frontal GABA is lower in older schizophrenia: a MEGA-PRESS with macromolecule suppression study. *Mol Psychiatry* 2016;21:198-204.
44. Wang J, Tang Y, Zhang T, Cui H, Xu L, Zeng B, Li Y, Li G, Li C, Liu H, Lu Z, Zhang J. Reduced  $\gamma$ -Aminobutyric Acid and Glutamate+Glutamine Levels in Drug-Naïve Patients with First-Episode Schizophrenia but Not in Those at Ultrahigh Risk. *Neural Plast* 2016;2016:3915703.



45. Yoon JH, Maddock RJ, Rokem A, Silver MA, Minzenberg MJ, Ragland JD, Carter CS. GABA concentration is reduced in visual cortex in schizophrenia and correlates with orientation-specific surround suppression. *J Neurosci* 2010;30:3777-3781.
46. Kegeles LS, Mao X, Stanford AD, Girgis R, Ojeil N, Xu X, Gil R, Slifstein M, Abi-Dargham A, Lisanby SH, Shungu DC. Elevated prefrontal cortex  $\gamma$ -aminobutyric acid and glutamate-glutamine levels in schizophrenia measured in vivo with proton magnetic resonance spectroscopy. *Arch Gen Psychiatry* 2012;69:449-459.
47. Tayoshi S, Nakataki M, Sumitani S, Taniguchi K, Shibuya-Tayoshi S, Numata S, Iga J, Ueno S, Harada M, Ohmori T. GABA concentration in schizophrenia patients and the effects of antipsychotic medication: a proton magnetic resonance spectroscopy study. *Schizophr Res* 2010;117:83-91.
48. Ongür D, Prescott AP, McCarthy J, Cohen BM, Renshaw PF. Elevated gamma-aminobutyric acid levels in chronic schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2010;68:667-670.
49. Schür RR, Draisma LW, Wijnen JP, Boks MP, Koevoets MG, Joëls M, Klomp DW, Kahn RS, Vinkers CH. Brain GABA levels across psychiatric disorders: A systematic literature review and meta-analysis of (1) H-MRS studies. *Hum Brain Mapp* 2016;37:3337-3352.
50. Taylor SF, Tso IF. GABA abnormalities in schizophrenia: a methodological review of in vivo studies. *Schizophr Res* 2015;167:84-90.
51. Marengo S, Geramita M, van der Veen JW, Barnett AS, Kolachana B, Shen J, Weinberger DR, Law AJ. Genetic association of ErbB4 and human cortical GABA levels in vivo. *J Neurosci* 2011;31:11628-11632.
52. Marengo S, Savostyanova AA, van der Veen JW, Geramita M, Stern A, Barnett AS, Kolachana B, Radulescu E, Zhang F, Callicott JH, Straub RE, Shen J, Weinberger DR. Genetic modulation of GABA levels in the anterior cingulate cortex by GAD1 and COMT. *Neuropsychopharmacology* 2010;35:1708-1717.

53. Rossi S, Hallett M, Rossini PM, Pascual-Leone A. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clin Neurophysiol* 2009;120:2008-2039.
54. Rosso C, Lamy JC. Does Resting Motor Threshold Predict Motor Hand Recovery After Stroke? *Front Neurol* 2018;9:1020.
55. Rossini PM, Rossi S. Transcranial magnetic stimulation: diagnostic, therapeutic, and research potential. *Neurology* 2007;68:484-488.
56. McCormick DA. GABA as an inhibitory neurotransmitter in human cerebral cortex. *J Neurophysiol* 1989;62:1018-1027.
57. Di Lazzaro V, Oliviero A, Meglio M, Cioni B, Tamburrini G, Tonali P, Rothwell JC. Direct demonstration of the effect of lorazepam on the excitability of the human motor cortex. *Clin Neurophysiol* 2000;111:794-799.
58. Di Lazzaro V, Pilato F, Dileone M, Ranieri F, Ricci V, Profice P, Bria P, Tonali PA, Ziemann U. GABAA receptor subtype specific enhancement of inhibition in human motor cortex. *J Physiol* 2006;575:721-726.
59. Di Lazzaro V, Pilato F, Dileone M, Profice P, Ranieri F, Ricci V, Bria P, Tonali PA, Ziemann U. Segregating two inhibitory circuits in human motor cortex at the level of GABAA receptor subtypes: a TMS study. *Clin Neurophysiol* 2007;118:2207-2214.
60. Hasan A, Wobrock T, Grefkes C, Labusga M, Levold K, Schneider-Axmann T, Falkai P, Müller H, Klosterkötter J, Bechdolf A. Deficient inhibitory cortical networks in antipsychotic-naive subjects at risk of developing first-episode psychosis and first-episode schizophrenia patients: a cross-sectional study. *Biol Psychiatry* 2012;72:744-751.
61. Wobrock T, Schneider M, Kadovic D, Schneider-Axmann T, Ecker UK, Retz W, Rosler M, Falkai P. Reduced cortical inhibition in first-episode schizophrenia. *Schizophr Res* 2008;105:252-261.
62. Fitzgerald PB, Brown TL, Daskalakis ZJ, Kulkarni J. A transcranial magnetic stimulation study of inhibitory deficits in the motor cortex in patients with schizophrenia. *Psychiatry Res* 2002;114:11-22.

63. Daskalakis ZJ, Christensen BK, Fitzgerald PB, Moller B, Fountain SI, Chen R. Increased cortical inhibition in persons with schizophrenia treated with clozapine. *J Psychopharmacol* 2008;22:203-209.
64. Eichhammer P, Wiegand R, Kharraz A, Langguth B, Binder H, Hajak G. Cortical excitability in neuroleptic-naive first-episode schizophrenic patients. *Schizophr Res* 2004;67:253-259.
65. Schecklmann M, Weidler C, Eichhammer P, Hajak G, Langguth B. Increased short-interval intracortical inhibition in un-medicated patients with schizophrenia. *Brain Stimul* 2018;11:1080-1082.
66. Yildiz MI, Temucin C, Ertugrul A. [The Relationship of the Change in Symptoms and Cognitive Functions With the Change in Cortical Inhibition Parameters Measured by Transcranial Magnetic Stimulation: An Eight-Week Follow-Up Study]. *Turk Psikiyatri Derg* 2015;26:161-171.
67. Strube W, Wobrock T, Bunse T, Palm U, Padberg F, Malchow B, Falkai P, Hasan A. Impairments in motor-cortical inhibitory networks across recent-onset and chronic schizophrenia: a cross-sectional TMS Study. *Behav Brain Res* 2014;264:17-25.
68. Fitzgerald PB, Brown TL, Marston NA, Oxley T, De Castella A, Daskalakis ZJ, Kulkarni J. Reduced plastic brain responses in schizophrenia: a transcranial magnetic stimulation study. *Schizophr Res* 2004;71:17-26.
69. Radhu N, de Jesus DR, Ravindran LN, Zanjani A, Fitzgerald PB, Daskalakis ZJ. A meta-analysis of cortical inhibition and excitability using transcranial magnetic stimulation in psychiatric disorders. *Clin Neurophysiol* 2013;124:1309-1320.
70. Kaskie RE, Ferrarelli F. Investigating the neurobiology of schizophrenia and other major psychiatric disorders with Transcranial Magnetic Stimulation. *Schizophr Res* 2018;192:30-38.
71. Tani M, Akashi N, Hori K, Konishi K, Kitajima Y, Tomioka H, Inamoto A, Hirata A, Tomita A, Koganemaru T, Takahashi A, Hachisu M. Anticholinergic Activity and Schizophrenia. *Neurodegener Dis* 2015;15:168-174.

72. Tandon R, Shipley JE, Greden JF, Mann NA, Eisner WH, Goodson JA. Muscarinic cholinergic hyperactivity in schizophrenia. Relationship to positive and negative symptoms. *Schizophr Res* 1991;4:23-30.
73. Maixner S, Tandon R, Eiser A, Taylor S, DeQuardo JR, Shipley J. Effects of antipsychotic treatment on polysomnographic measures in schizophrenia: a replication and extension. *Am J Psychiatry* 1998;155:1600-1602.
74. O'Keane V, Abel K, Murray RM. Growth hormone responses to pyridostigmine in schizophrenia: evidence for cholinergic dysfunction. *Biol Psychiatry* 1994;36:582-588.
75. Dean B, Crook JM, Opeskin K, Hill C, Keks N, Copolov DL. The density of muscarinic M1 receptors is decreased in the caudate-putamen of subjects with schizophrenia. *Mol Psychiatry* 1996;1:54-58.
76. Crook JM, Dean B, Pavey G, Copolov D. The binding of [3H]AF-DX 384 is reduced in the caudate-putamen of subjects with schizophrenia. *Life Sci* 1999;64:1761-1771.
77. Crook JM, Tomaskovic-Crook E, Copolov DL, Dean B. Low muscarinic receptor binding in prefrontal cortex from subjects with schizophrenia: a study of Brodmann's areas 8, 9, 10, and 46 and the effects of neuroleptic drug treatment. *Am J Psychiatry* 2001;158:918-925.
78. Dean B, McLeod M, Keriakous D, McKenzie J, Scarr E. Decreased muscarinic1 receptors in the dorsolateral prefrontal cortex of subjects with schizophrenia. *Mol Psychiatry* 2002;7:1083-1091.
79. Mancama D, Arranz MJ, Landau S, Kerwin R. Reduced expression of the muscarinic 1 receptor cortical subtype in schizophrenia. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2003;119b:2-6.
80. Crook JM, Tomaskovic-Crook E, Copolov DL, Dean B. Decreased muscarinic receptor binding in subjects with schizophrenia: a study of the human hippocampal formation. *Biol Psychiatry* 2000;48:381-388.
81. Zavitsanou K, Katsifis A, Mattner F, Huang XF. Investigation of m1/m4 muscarinic receptors in the anterior cingulate cortex in schizophrenia, bipolar

- disorder, and major depression disorder. *Neuropsychopharmacology* 2004;29:619-625.
82. Deng C, Huang XF. Decreased density of muscarinic receptors in the superior temporal gyrus in schizophrenia. *J Neurosci Res* 2005;81:883-890.
  83. Raedler TJ, Bymaster FP, Tandon R, Copolov D, Dean B. Towards a muscarinic hypothesis of schizophrenia. *Mol Psychiatry* 2007;12:232-246.
  84. Raedler TJ, Knable MB, Jones DW, Urbina RA, Gorey JG, Lee KS, Egan MF, Coppola R, Weinberger DR. In vivo determination of muscarinic acetylcholine receptor availability in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2003;160:118-127.
  85. Raedler TJ, Knable MB, Jones DW, Urbina RA, Egan MF, Weinberger DR. Central muscarinic acetylcholine receptor availability in patients treated with clozapine. *Neuropsychopharmacology* 2003;28:1531-1537.
  86. Di Lazzaro V, Oliviero A, Profice P, Pennisi MA, Di Giovanni S, Zito G, Tonali P, Rothwell JC. Muscarinic receptor blockade has differential effects on the excitability of intracortical circuits in the human motor cortex. *Exp Brain Res* 2000;135:455-461.
  87. Noda Y, Barr MS, Zomorodi R, Cash RFH, Rajji TK, Farzan F, Chen R, George TP, Daskalakis ZJ, Blumberger DM. Reduced Short-Latency Afferent Inhibition in Prefrontal but not Motor Cortex and Its Association With Executive Function in Schizophrenia: A Combined TMS-EEG Study. *Schizophr Bull* 2018;44:193-202.
  88. Akdede BB. Şizofreni ve Bilişsel İşlev. Şizofreni ve Diğer Psikotik Bozukluklar Temel Kitap.
  89. Brothers L. The neural basis of primate social communication.
  90. Brüne M, Abdel-Hamid M, Lehmkämpfer C, Sonntag C. Mental state attribution, neurocognitive functioning, and psychopathology: what predicts poor social competence in schizophrenia best? *Schizophr Res* 2007;92:151-159.
  91. Brunet E, Sarfati Y, Hardy-Baylé MC. Reasoning about physical causality and other's intentions in schizophrenia. *Cogn Neuropsychiatry* 2003;8:129-139.

92. Sarfati Y, Hardy-Baylé MC, Besche C, Widlöcher D. Attribution of intentions to others in people with schizophrenia: a non-verbal exploration with comic strips. *Schizophr Res* 1997;25:199-209.
93. Bertrand MC, Sutton H, Achim AM, Malla AK, Lepage M. Social cognitive impairments in first episode psychosis. *Schizophr Res* 2007;95:124-133.
94. Bora E, Gökçen S, Veznedaroglu B. Empathic abilities in people with schizophrenia. *Psychiatry Res* 2008;160:23-29.
95. Kelemen O, Erdélyi R, Pataki I, Benedek G, Janka Z, Kéri S. Theory of mind and motion perception in schizophrenia. *Neuropsychology* 2005;19:494-500.
96. Martino DJ, Bucay D, Butman JT, Allegri RF. Neuropsychological frontal impairments and negative symptoms in schizophrenia. *Psychiatry Res* 2007;152:121-128.
97. Zhu CY, Lee TM, Li XS, Jing SC, Wang YG, Wang K. Impairments of social cues recognition and social functioning in Chinese people with schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci* 2007;61:149-158.
98. Green MF, Bearden CE, Cannon TD, Fiske AP, Helleman GS, Horan WP, Kee K, Kern RS, Lee J, Sergi MJ, Subotnik KL, Sugar CA, Ventura J, Yee CM, Nuechterlein KH. Social cognition in schizophrenia, Part 1: performance across phase of illness. *Schizophr Bull* 2012;38:854-864.
99. Chung YS, Kang DH, Shin NY, Yoo SY, Kwon JS. Deficit of theory of mind in individuals at ultra-high-risk for schizophrenia. *Schizophr Res* 2008;99:111-118.
100. E. B. *Dementia Praecox oder Gruppe der Schizophrenien*. Leipzig, Germany: Deuticke, 1911.
101. Kraepelin E. *Dementia Praecox and Paraphrenia*. 1919.
102. Kircher T, Bröhl H, Meier F, Engelen J. Formal thought disorders: from phenomenology to neurobiology. *Lancet Psychiatry* 2018;5:515-526.
103. Marengo JT, Harrow M. Longitudinal courses of thought disorder in schizophrenia and schizoaffective disorder. *Schizophr Bull* 1997;23:273-285.

104. Harvey PD, Docherty NM, Serper MR, Rasmussen M. Cognitive deficits and thought disorder: II. An 8-month followup study. *Schizophr Bull* 1990;16:147-156.
105. Bora E, Yalincetin B, Akdede BB, Alptekin K. Neurocognitive and linguistic correlates of positive and negative formal thought disorder: A meta-analysis. *Schizophr Res* 2019;209:2-11.
106. Kerns JG, Berenbaum H. Cognitive impairments associated with formal thought disorder in people with schizophrenia. *J Abnorm Psychol* 2002;111:211-224.
107. Mutlu E, Abaoglu H, Bariskin E, Gurel SC, Ertugrul A, Yazici MK, Aki E, Yagcioglu AEA. The cognitive aspect of formal thought disorder and its relationship with global social functioning and the quality of life in schizophrenia. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2021.
108. Takahashi S, Ukai S, Kose A, Hashimoto T, Iwatani J, Okumura M, Tsuji T, Shinosaki K. Reduction of cortical GABAergic inhibition correlates with working memory impairment in recent onset schizophrenia. *Schizophr Res* 2013;146:238-243.
109. Bridgman AC, Barr MS, Goodman MS, Chen R, Rajji TK, Daskalakis ZJ, George TP. Deficits in GABAA receptor function and working memory in non-smokers with schizophrenia. *Schizophr Res* 2016;171:125-130.
110. Mehta UM, Thirthalli J, Basavaraju R, Gangadhar BN. Association of intracortical inhibition with social cognition deficits in schizophrenia: Findings from a transcranial magnetic stimulation study. *Schizophr Res* 2014;158:146-150.
111. Kirihaara K, Araki T, Kasai K, Maeda K, Hata A, Uetsuki M, Yamasue H, Rogers MA, Kato N, Iwanami A. Confirmation of a relationship between reduced auditory P300 amplitude and thought disorder in schizophrenia. *Schizophr Res* 2005;80:197-201.
112. Anıl Yağcıoğlu E. GŞC. Şizofrenide Tedaviye Direnç. Şizofreni ve Diğer Psikotik Bozukluklar Temel Kitap.

113. Kane J, Honigfeld G, Singer J, Meltzer H. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic. A double-blind comparison with chlorpromazine. *Arch Gen Psychiatry* 1988;45:789-796.
114. Buchanan R.W. KJ, Kelly D.L. , Noel J. M. , Boggs D.L. , Fischer B. A. , Himelhoch S., Fang B., Peterson E., Aquino P. R., Keller W. The 2009 Schizophrenia PORT Psychopharmacological Treatment Recommendations and Summary Statements. *Schizophrenia Bulletin* 2010;36:71-93.
115. Buchanan RW. Clozapine: efficacy and safety. *Schizophr Bull* 1995;21:579-591.
116. The American Psychiatric Association Practice Guideline For The Treatment Of Patients With Schizophrenia, Third Edition. 2020.
117. M. SS. Antipsychotic agents. *Stahl's Essential Psychopharmacology: Cambridge University Press*, April 1, 2013.
118. Li Z, Huang M, Ichikawa J, Dai J, Meltzer HY. N-desmethylozapine, a major metabolite of clozapine, increases cortical acetylcholine and dopamine release in vivo via stimulation of M1 muscarinic receptors. *Neuropsychopharmacology* 2005;30:1986-1995.
119. Meltzer HY. The role of serotonin in schizophrenia and the place of serotonin-dopamine antagonist antipsychotics. *J Clin Psychopharmacol* 1995;15:2S-3S.
120. Kapur S, Seeman P. Does fast dissociation from the dopamine d(2) receptor explain the action of atypical antipsychotics?: A new hypothesis. *Am J Psychiatry* 2001;158:360-369.
121. Khokhar JY, Henricks AM, Sullivan EDK, Green AI. Unique Effects of Clozapine: A Pharmacological Perspective. *Adv Pharmacol* 2018;82:137-162.
122. Wu Y, Blichowski M, Daskalakis ZJ, Wu Z, Liu CC, Cortez MA, Snead OC, 3rd. Evidence that clozapine directly interacts on the GABAB receptor. *Neuroreport* 2011;22:637-641.
123. Micoulaud-Franchi JA, Aramaki M, Geoffroy PA, Richieri R, Cermolacce M, Faget C, Ystad S, Kronland-Martinet R, Lancon C, Vion-Dury J. Effects of clozapine on perceptual abnormalities and sensory gating: a preliminary cross-sectional study in schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 2015;35:184-187.



124. Nucifora FC, Jr., Mihaljevic M, Lee BJ, Sawa A. Clozapine as a Model for Antipsychotic Development. *Neurotherapeutics* 2017;14:750-761.
125. Nair PC, McKinnon RA, Miners JO, Bastiampillai T. Binding of clozapine to the GABAB receptor: clinical and structural insights. *Mol Psychiatry* 2020;25:1910-1919.
126. Meltzer HY, McGurk SR. The effects of clozapine, risperidone, and olanzapine on cognitive function in schizophrenia. *Schizophr Bull* 1999;25:233-255.
127. Woodward ND, Purdon SE, Meltzer HY, Zald DH. A meta-analysis of neuropsychological change to clozapine, olanzapine, quetiapine, and risperidone in schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol* 2005;8:457-472.
128. Baldez DP, Biazus TB, Rabelo-da-Ponte FD, Nogaro GP, Martins DS, Kunz M, Czepielewski LS. The effect of antipsychotics on the cognitive performance of individuals with psychotic disorders: Network meta-analyses of randomized controlled trials. *Neurosci Biobehav Rev* 2021;126:265-275.
129. Purdon SE, Woodward ND, Mintz A, LaBelle A. Procedural learning improvements after six weeks of clozapine treatment. *Schizophr Res* 2002;53:165-166.
130. Mutlu E, Yazici MK, Bariskin E, Ertugrul A, Gurel SC, Gurkan S, Goka E, Yagcioglu AEA. Examination of formal thought disorder and its clinical correlates with the Turkish Version of the Thought and Language Disorder Scale (TALD-TR) in schizophrenia. *Compr Psychiatry* 2019;93:7-13.
131. Daskalakis ZJ, Christensen BK, Chen R, Fitzgerald PB, Zipursky RB, Kapur S. Effect of antipsychotics on cortical inhibition using transcranial magnetic stimulation. *Psychopharmacology (Berl)* 2003;170:255-262.
132. Ahlgren-Rimpilainen A, Lauerma H, Kahkonen S, Rimpilainen I. Disrupted central inhibition after transcranial magnetic stimulation of motor cortex in schizophrenia with long-term antipsychotic treatment. *ISRN Psychiatry* 2013;2013:876171.
133. Frank E, Landgrebe M, Poepl TB, Schecklmann M, Kreuzer PM, Prasser J, Rupprecht R, Eichhammer P, Hajak G, Langguth B. Antipsychotic treatment

- with quetiapine increases the cortical silent period. *Schizophr Res* 2014;156:128-132.
134. Ustohal L, Mayerova M, Hublova V, Prikrylova Kucerova H, Ceskova E, Kasperek T. Risperidone increases the cortical silent period in drug-naive patients with first-episode schizophrenia: A transcranial magnetic stimulation study. *J Psychopharmacol* 2017;31:500-504.
135. Liu SK, Fitzgerald PB, Daigle M, Chen R, Daskalakis ZJ. The relationship between cortical inhibition, antipsychotic treatment, and the symptoms of schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2009;65:503-509.
136. Michael B. First RLS, Miriam Gibbon, Janet B. W. Williams. Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders SCID-I: Clinician Version, Administration Booklet. American Psychiatric Press, 1997.
137. Çorapçioğlu A AÖ, Yıldız M. DSM IV Eksen 1 bozuklukları (SCID-1) için yapılandırılmış klinik görüşme, klinik versiyon. Hekimler Yayın Birliği, 1999.
138. Ulug BE, A & Gogus, A & Kabakci, E. . Reliability and Validity of the Turkish Version of the World Health Organisation Disability Assessment Schedule-II (WHO-DAS-II) in Schizophrenia. *Turk Psikiyat Derg* 2001;12:121-130.
139. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull* 1987;13:261-276.
140. Kostakoğlu AE, Batur, S., Tiryaki, A., Göğüş, A. . Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeğinin (PANSS) Türkçe uyarlamasının geçerlilik ve güvenilirliği. *Türk Psikoloji Dergisi* 1999;14:23-32.
141. Kircher T, Krug A, Stratmann M, Ghazi S, Schales C, Frauenheim M, Turner L, Fahrman P, Hornig T, Katzev M, Grosvald M, Muller-Isberner R, Nagels A. A rating scale for the assessment of objective and subjective formal Thought and Language Disorder (TALD). *Schizophr Res* 2014;160:216-221.
142. Oldfield RC. The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia* 1971;9:97-113.
143. D. W. Wechsler Adult Intelligence Scale--Fourth Edition (WAIS-IV). 2008.

144. M.D. L. Neuropsychological assessment. Oxford University Press, New York 1995.
145. P.; Demir B. Yaş, Cinsiyet ve Eğitim Düzeyinin Fonemik ve Semantik Sözel Akıcılık Testi Puanları Üzerinde Etkisi. Turk Psikiyatri Derg 2021.
146. Bingöl A EG, Haktanır I. Türk toplumunda sözel akıcılık becerisi; bir standardizasyon çalışması. 15.Ulusal Nöroloji Kongresi; Adana 1994.
147. Stroop JR. Studies of interference in serial verbal reactions. Journal of Experimental Psychology 1935;18:643-662.
148. Sirel KARAKAŞ EE, Şebnem Soysal, Tacettin ULUSOY, İnanç Yüceyurt ULUSOY, Serkan ALKAN. Stroop Test TBAG Form: Standardisation for Turkish Culture, Reliability and Validity. J Clin Psy 1999;2:75-88.
149. Rey A. L'examin clinique en psychologie. Paris, France: Presses Universitaires de France., 1958.
150. Genç Açıkgöz D KS. AVLT'nin Türk diline uyarlanmasına ilişkin bir çalışma. IX. Ulusal Psikoloji Kongresi; İstanbul 1996.
151. Cangoz B, Karakoc E, Selekler K. Trail Making Test: normative data for Turkish elderly population by age, sex and education. J Neurol Sci 2009;283:73-78.
152. Baron-Cohen S, Wheelwright S, Hill J, Raste Y, Plumb I. The "Reading the Mind in the Eyes" Test revised version: a study with normal adults, and adults with Asperger syndrome or high-functioning autism. J Child Psychol Psychiatry 2001;42:241-251.
153. Yildirim EA, Kasar M, Guduk M, Ates E, Kucukparlak I, Ozalmete EO. Investigation of the reliability of the "reading the mind in the eyes test" in a Turkish population. Turk Psikiyatri Derg 2011;22:177-186.
154. Siskind D, McCartney L, Goldschlager R, Kisely S. Clozapine v. first- and second-generation antipsychotics in treatment-refractory schizophrenia: systematic review and meta-analysis. Br J Psychiatry 2016;209:385-392.

155. de Boer JN, Voppel AE, Brederoo SG, Wijnen FNK, Sommer IEC. Language disturbances in schizophrenia: the relation with antipsychotic medication. *NPJ Schizophr* 2020;6:24.
156. Agrawal R RB. Effectiveness Study of Typical and Atypical Antipsychotics on Patients with Schizophrenia using WHO Disability Assessment Schedule (WHODAS 2.0). *Biomed Pharmacol J* 2021;14.
157. Ertugrul A, Ulug B. The influence of neurocognitive deficits and symptoms on disability in schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 2002;105:196-201.
158. Gurcan G, Hun Senol S, Anil Yagcioglu AE, Karahan S, Ertugrul A. Common Side Effects and Metabolic Syndrome due to Clozapine: Relationship with the Clinical Variables and Disability. *Turk Psikiyatri Derg* 2021;32:87-99.
159. A PR, C C, S B, B P, A K, K SJ. Clinical Predictors of Response to Clozapine in Patients with Treatment Resistant Schizophrenia. *Psychopharmacol Bull* 2011;44:51-65.
160. Wobrock T, Schneider-Axmann T, Retz W, Rosler M, Kadovic D, Falkai P, Schneider M. Motor circuit abnormalities in first-episode schizophrenia assessed with transcranial magnetic stimulation. *Pharmacopsychiatry* 2009;42:194-201.
161. Abarbanel JM, Lemberg T, Yaroslavski U, Grisaru N, Belmaker RH. Electrophysiological responses to transcranial magnetic stimulation in depression and schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1996;40:148-150.
162. Miyazawa A, Kanahara N, Nakata Y, Kodama S, Kimura H, Kimura A, Oda Y, Watanabe H, Iyo M. Clozapine Prolongs Cortical Silent Period in Patients with Treatment-Resistant Schizophrenia. *Psychopharmacol Bull* 2021;51:20-30.
163. Freedman R, Adams CE, Adler LE, Bickford PC, Gault J, Harris JG, Nagamoto HT, Olincy A, Ross RG, Stevens KE, Waldo M, Leonard S. Inhibitory neurophysiological deficit as a phenotype for genetic investigation of schizophrenia. *Am J Med Genet* 2000;97:58-64.

164. Becker J, Gomes I, Ghisolfi ES, Schuch A, Ramos FL, Ehlers JA, Nora DB, Lara DR, da Costa JC. Clozapine, but not typical antipsychotics, correct P50 suppression deficit in patients with schizophrenia. *Clin Neurophysiol* 2004;115:396-401.
165. Noda Y, Barr MS, Zomorodi R, Cash RFH, Farzan F, Rajji TK, Chen R, Daskalakis ZJ, Blumberger DM. Evaluation of short interval cortical inhibition and intracortical facilitation from the dorsolateral prefrontal cortex in patients with schizophrenia. *Sci Rep* 2017;7:17106.
166. Sur C, Mallorga PJ, Wittmann M, Jacobson MA, Pascarella D, Williams JB, Brandish PE, Pettibone DJ, Scolnick EM, Conn PJ. N-desmethylozapine, an allosteric agonist at muscarinic 1 receptor, potentiates N-methyl-D-aspartate receptor activity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003;100:13674-13679.
167. Schwieler L, Linderholm KR, Nilsson-Todd LK, Erhardt S, Engberg G. Clozapine interacts with the glycine site of the NMDA receptor: electrophysiological studies of dopamine neurons in the rat ventral tegmental area. *Life Sci* 2008;83:170-175.
168. Cucurachi L, Immovilli P, Granella F, Pavesi G, Cattaneo L. Short-latency afferent inhibition predicts verbal memory performance in patients with multiple sclerosis. *J Neurol* 2008;255:1949-1956.
169. Noda Y, Zomorodi R, Backhouse F, Cash RFH, Barr MS, Rajji TK, Chen R, Daskalakis ZJ, Blumberger DM. Reduced Prefrontal Short-Latency Afferent Inhibition in Older Adults and Its Relation to Executive Function: A TMS-EEG Study. *Front Aging Neurosci* 2017;9:119.

## 8. EKLER

### EK 1. Gönüllünün Demografik Bilgileri

Gönüllü kodu:

Cinsiyet:

Eğitim durumu:

Okuryazar değil

İlkokul mezunu (Eğitim süresi: ... yıl)

Ortaokul mezunu

Lise mezunu

Üniversite mezunu

Medeni durum:

Evli

Dul

Boşanmış

Bekar

Diğer (.....)

Kullandığı ilaçlar:

Ailede psikiyatrik hastalık öyküsü:

Varsa belirtin: a. Birinci derece akraba b. İkinci derece akraba c. Üçüncü derece akraba

Tanı:

Gönüllünün dominant eli hangisi? (Yazarken veya bir topu fırlatırken hangi elini kullanır?)

Sağ

Sol

Her ikisi de

Gönüllünün mesleği:

Ev hanımı

İşçi

Memur

Serbest meslek

Emekli

Çalışmıyor

Diğer (.....)

Sigara kullanıyor mu?

Evet (Miktar: ..... yıl ..... paket/gün )

Hayır

Alkol kullanıyor mu?

Evet (Miktar: .....)

Hayır

Hastalık başlangıç yaşı:

Hastalık süresi:

Psikiyatrik hastalık nedeniyle hastaneye yatış sayısı:

Daha önce kullandığı ilaçlar

	İlaç	Süre	Dozlar
-			
-			
-			
-			

Kullanmakta olduğu ilaçlar:

	İlaç	Süre	Dozlar
-			
-			
-			
-			

Gönüllünün başka sistemik hastalığı var mı?

## EK 2. WHO-DAS-II Alanlari ve Maddeleri

### 1.ALAN Anlama ve iletişim kurma

On dakika süreyle bir işe dikkatini verebilme

Yapılması gereken önemli şeyleri akılda tutma

Günlük yaşamda ortaya çıkan sorunların nedenlerini anlama ve çözümler bulma

Yeni işler öğrenme

İnsanların söylediklerini genel olarak anlama

Bir sohbeti başlatabilme veya sürdürebilme

### 2. ALAN Hareket etme, bir yerden bir yere gitme

30 dakika gibi uzun süre ayakta durma

Otururken ayağa kalkma

Evin içinde dolaşma

Evden dışarı çıkma

Bir kilometre dolayında uzun mesafe yürüme

### 3. ALAN Kendine bakım

Banyo yapma

Giyinme

Beslenme

Birkaç gün yalnız kalma

### 4.ALAN İnsan ilişkileri

Tanımadığınız insanlarla ilişki kurma

Bir arkadaşlığı sürdürme

Yakın olduğunuz insanlarla ilişki kurma

Yeni arkadaşlar edinme

Cinsel ilişki



#### 5.ALAN Yaşam faaliyetleri

Evle ilgili sorumluluklarını yerine getirme

Evdeki önemli görevlerini iyi bir şekilde yapma

Yapılması gereken tüm ev işlerini bitirme

Ev işlerini yeterince hızlı yapma

Her gün yapmak zorunda olunan işleri yürütme

İşteki önemli görevleri iyi bir şekilde yapma

İşleri zamanında bitirme

#### 6. ALAN Toplumsal yaşama katılım

Sosyal faaliyetlere herkes kadar katılabilme

Çevreden kaynaklanan engeller yüzünden sorunla karşılaşma

Diğer insanların davranış ve tutumları karşısında kendine saygısını yitirmeden yaşayabilme

Sağlık durumlarına ve yol açtığı sonuçlara zaman harcama

Sağlık durumu yüzünden duygusal olarak etkilenme

Sağlık için yapılan harcamaların ekonomik durum üzerine etkisi

**EK 3. Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (PANSS) Maddeleri**

**Gönüllü kodu:**

**Tarih:**

**POZİTİF BELİRTİLER ALTÖLÇEĞİ (P)**

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

**NEGATİF SENDROM ALTÖLÇEĞİ (N)**

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

**GENEL PSİKOPATOLOJİ ALTÖLÇEĞİ (G)**

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

**PUANLAMA****POZİTİF BELİRTİLER ALTÖLÇEĞİ (P):** \_\_\_\_\_**NEGATİF BELİRTİLER ALTÖLÇEĞİ (N):** \_\_\_\_\_**GENEL PSİKOPATOLOJİ ALTÖLÇEĞİ (G):** \_\_\_\_\_**TOPLAM PUAN:** \_\_\_\_\_

**EK 4. Düşünce ve Dil Bozukluğu Ölçeği (Thought and Language Disorder Scale-TALD)****Maddeleri**

Gönüllü kodu:		Tarih:
Değerlendirici:		

Objektif pozitif	0	1	2	3	4
Çevresellik					
Raydan çıkma					
Teğetsellik					
Düşünce çözülmesi (Enkoherans)					
Yandan cevap					
Konuya takılarak tekrarlama (Perseverasyon)					
Basınçlı konuşma					
Çok konuşma (Logore)					
Yapmacık (Manyeristik) konuşma					
Sözcük uydurma (Neolojizm)					
Uyaklı çağrışım					
Düşünce kısıtlanması					

Subjektif negatif	0	1	2	3	4
Blok (Düşünce durması)					
Geviş getirme (Ruminasyon)					
Düşünce fakirleşmesi					
Düşünmenin engellenmesi					
Konuşmayı kavrama bozukluğu					
Konuşmayı ifade etme bozukluğu					
Düşüncenin başlatılması ve yönlendirilmesinden bozukluk					

Objektif negatif	0	1	2	3	4
Düşünce yavaşlaması					
Konuşmanın fakirleşmesi					
Somut düşünme					
Düşünce kopması					
Konuşma içeriğinin fakirleşmesi					

Toplam puana dahil edilecek maddeler	0	1	2	3	4
Anlamsal (Semantik) parafazi					
Sesbirimsel (Fonemik) parafazi					
Sözcük tekrarı (Verbijerayon)					
Yankılama (Ekolali)					

Subjektif pozitif	0	1	2	3	4
Düşüncelerin birbirine karışması					
Basınçlı/hızlı düşünme					

## EK 5. Sayı Dizisi Yönergesi

Aşağıdaki düz sayı dizileri ve ters sayı dizileri testleri ayrı ayrı verilir. Her iki grup testi de verirken sayı dizileri, her bir sayı bir saniye alacak şekilde ve sayılar gruplandırmadan verilir. (Ses yolu ile gruplandırma yapılmaz.) Her dizinin son sayısında ses tonu düşürülür. Seri, bir dizideki rakam sayısını işaret eder.

### DÜZ SAYI DİZİLERİ

TALİMAT: 1. Grup 3'lü serisinden şöyle söylenerek başlanır.

ŞİMDİ SİZE BAZI SAYILAR SÖYLEYECEĞİM, DİKKATLE DİNLEYİN. BEN BİTİRİR BİTİRMEZ, AYNEN TEKRAR EDİN.

Eğer gönüllü bir serideki sayıları doğru olarak tekrarlarsa, bir sonraki seriye geçilir. Eğer gönüllü 1. Grup'tan bir seriyi doğru tekrarlayamazsa, 2. Grup'tan aynı seri verilir. Bunda başarı gösterirse, 1. Grup'un bir sonraki serisi ile devam edilir. 2. Grup'taki seri, ancak 1. Grup'taki seri doğru tekrarlanamazsa verilir.

TESTİN KESİLMESİ: Tekrar edilmekte olan seri her iki grupta da doğru tekrarlanamazsa kesilir.

PUANLAMA: Verilecek puan deneğin 1. Ve 2. Grup'ta hatasız olarak tekrar ettiği en uzun serideki sayı adedidir. AZAMI PUAN: 9

SERİ	1. GRUP	2. GRUP
3	5-8-2	6-9-4
4	6-4-3-9	7-2-8-6
5	4-2-7-3-1	7-5-8-3-6
6	6-1-9-4-7-3	3-9-24-8-7
7	5-9-1-7-4-2-8	4-1-7-9-3-8-6
8	5-8-1-9-2-6-4-7	3-8-2-9-5-1-7-4
9	2-7-5-8-6-2-5-8-4	7-1-3-9-4-2-5-6-8

### TERS SAYI DİZİLERİ

TALİMAT: Bu teste şöyle söylenerek başlanır.

ŞİMDİ SİZE BAZI SAYILAR DAHA VERECEĞİM, FAKAT BU SEFER BEN SAYILARI SÖYLEYİP BİTİRİNCE SİZİN TERSİNDEN TEKRAR ETMENİZİ İSTEYECEĞİM. MESELA EĞER 7-1-9 DERSEM NE SÖYLEYECEKSİNİZ?

Eğer gönüllü doğru mukabelede bulunuyorsa, İŞTE BAZI SAYILAR DAHA denir ve 1. Grup'tan 3'lü seri ile teste başlanarak devam edilir. Eğer gönüllü doğru cevap veremez ya da talimatı anlayamazsa, doğru şekli söylenir ve bir örnek daha verilir.

UNUTMAYIN, SAYILARI SONDAN BAŞA DOĞRU TEKRARLAYACAKSINIZ: 3-4-8

Eğer gönüllü bu sefer doğru tekrarlarsa, 1. Grup'un 3'lü serisi ile teste başlanır. Fakat gönüllü bu ikinci açıklamada da başarı sağlayamazsa, 1. Grup'un 2'li serisi verilerek teste başlanır. Eğer gönüllü, örneklerde başarılı olur fakat her iki grubun da 3'lü serisinde başaramazsa, geri dönülüp 2'li seri verilir ve test kesilir.

TESTİN KESİLMESİ: Tekrarlanan bir seri her iki grupta da tekrarlanamazsa kesilir.

PUANLAMA: 1. veya 2. Grupta, hatasız olarak tersine tekrarlanan en uzun serinin sayı adedidir.

AZAMI PUAN: 8

SERİ	1. GRUP	2. GRUP
2	2-4	5-8
3	6-2-9	4-1-5
4	3-2-7-9	4-9-6-8
5	1-5-2-8-6	6-1-8-4-3
6	5-3-9-4-1-8	7-2-4-8-5-6
7	8-1-2-9-3-6-5	4-7-3-9-1-2-8
8	9-4-3-7-6-2-5-8	7-2-8-1-9-6-5-3

SAYI DİZİSİ TESTLERİ TOPLAM PUANI: Düz sayı dizisi ile ters sayı dizisinden alınan puanlar toplanır.

## EK 6. Stroop Testi Kayıt Formu

## STROOP TESTİ TBAG FORMU\*

## KAYIT FORMU

Adı Soyadı : ..... Uygulayıcının  
 Doğum Tarihi : ...../...../..... Adı Soyadı : .....  
 Yaşı : ..... Uygulama Tarihi : ...../...../.....  
 Cinsiyeti : ..... Uygulama Yeri : .....  
 Eğitim Düzeyi : .....

**Bölüm I: Siyah Basılmış  
Renk İsmi Okuma**

M S K Y  
 Y M S K  
 Y K M S  
 K Y S M  
 S K Y M  
 K M S Y

**Bölüm II: Renkli Basılmış  
Renk İsmi Okuma**

M S K Y  
 Y M S K  
 Y K M S  
 K Y S M  
 S K Y M  
 K M S Y

**Bölüm III: Şekil Rengi Söyleme**

Y M S K  
 S K Y M  
 M Y S K  
 M S K Y  
 K Y M S  
 S Y M K

**Bölüm IV: Renk İsmi Olmayan  
Kelime Rengi Söyleme**

Y M S K  
 S K Y M  
 M Y S K  
 M S K Y  
 K Y M S  
 S Y M K

	TOPLAM SÜRE	HATA SAYISI	DÜZELTME SAYISI
BÖLÜM I			
BÖLÜM II			
BÖLÜM III			
BÖLÜM IV			
BÖLÜM V			

**Bölüm V: Renk İsmi Olan  
Kelime Rengi Söyleme**

Y M S K  
 S K Y M  
 M Y S K  
 M S K Y  
 K Y M S  
 S Y M K

\*BİLNÖT Bataryasının araştırma ve geliştirme çalışmaları TBAG-Ü / 17-2 sayılı proje ile TÜBİTAK tarafından desteklenmiştir.

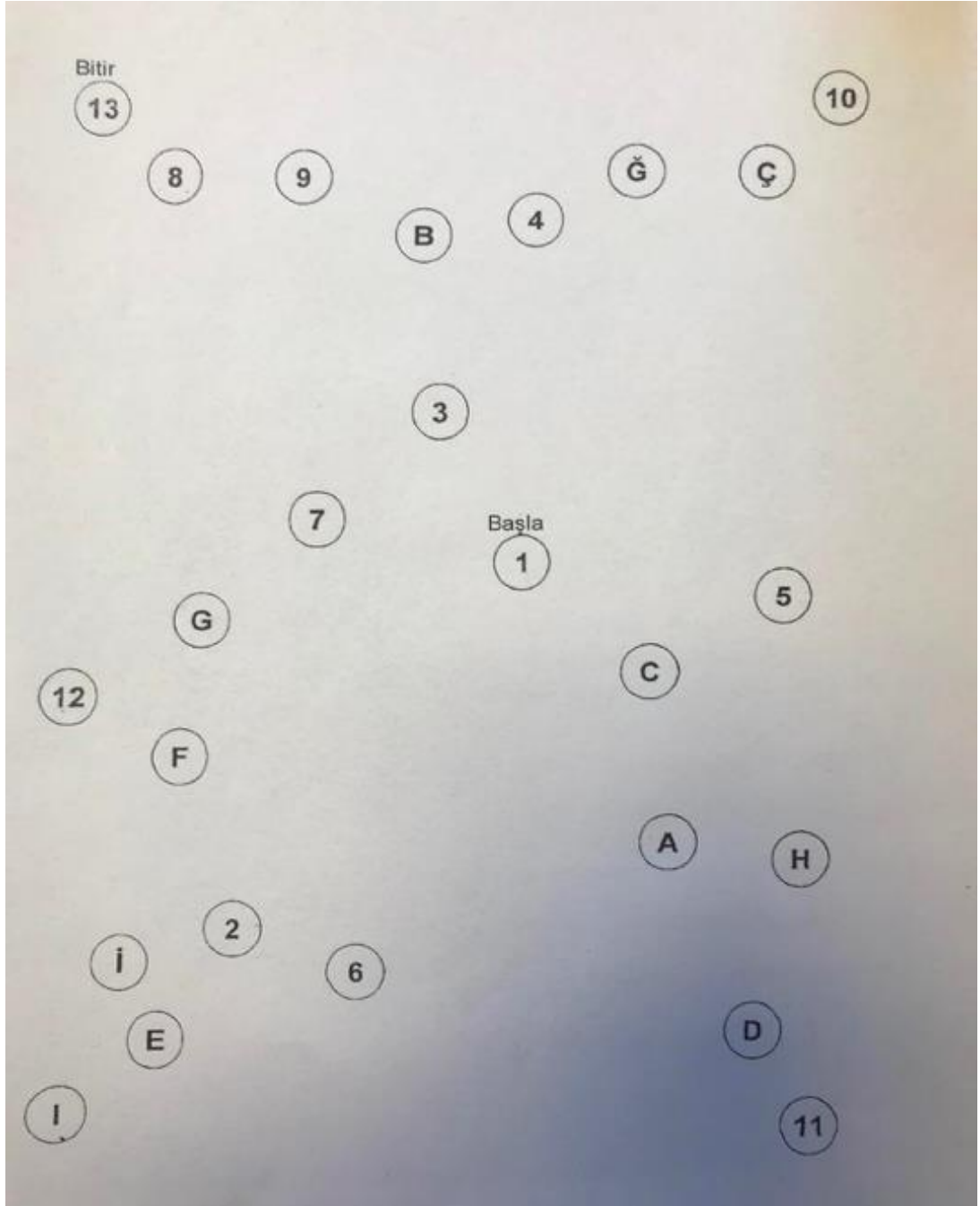
EK 7. RISÖT Kayıt Formu

Adı, Soyadı  
Doğum Tarihi  
Test Uygulayıcısı  
Tarih  
Saat

AVLT HATIRLAMA KAYIT FORMU

A Listesi	HATIRLAMA							A1 den A5'e Kadar Toplam Doğru	B Listesi	HATIRLAMA		
	A1	A2	A3	A4	A5	B1	A6			A7		
1 Masa								1 Ev				
2 Anne								2 Parmak				
3 Okul								3 Havlu				
4 Bann								4 Anahtar				
5 Zil								5 Kuş				
6 Kışap								6 Altın				
7 Köpek								7 Fırın				
8 Çiçek								8 Ayakkabı				
9 Diğme								9 Kalem				
10 Elma								10 Bahçe				
11 Bulut								11 Gözlük				
12 Renk								12 Tuz				
13 Balık								13 Kalve				
14 Hali								14 Perde				
15 Ay								15 Dağ				
TOPLAMLAR												
DOĞRU :												
HATA :												
TEKRAR :												
TEKRAR VE DÜZELTME :												
TEKRARI SORMA :												

## EK 8. İz Sürme Testi B Bölümü Formu





### EK 9. Gözler Testi Yönergesi

Her bir çift göz için, resimdeki kişinin düşündüğü veya hissettiğini en iyi tarif eden kelimeyi seçin ve yuvarlak içine alın. Birden fazla kelimenin uygun olduğunu hissedebilirsiniz ancak lütfen sadece en uygun olduğunu düşündüğünüz tek bir kelimeyi seçin. Seçiminizi yapmadan önce 4 kelimeyi de okuduğunuzdan emin olun. Testi olabildiğince çabuk yapmaya çalışın fakat zaman tutulmayacaktır. Bir kelimenin anlamını tam olarak bilmiyorsanız kelime açıklama broşüründe arayabilirsiniz.

#### Doğru yanıtlar

P kıskanç	paniklemiş	kibirli	nefret dolu	E
1 neşeli	teselli eden	rahatsız	sıkılmış	E
2 korkmuş	üzüntülü	kibirli	kızgın	E
3 şakacı	telaşlı	arzulu	ikna olmuş	K
4 şakacı	ısrarcı	keyifli	gevşemiş	E
5 rahatsız	iğneleyici	endişeli	arkadaş canlısı	E
6 donakalmış	hayal kuran	sabırsız	diken üstünde	K
7 özür dileyen	arkadaş canlısı	tedirgin	şevksiz	E
8 kötümser	rahatlamış	utangaç	heyecanlı	E
9 kızgın	düşmanca	dehşete düşmüş	zihni meşgul	K
10 temkinli	talepkar	sıkılmış	donakalmış	E
11 korkmuş	keyifli	pişman	işveli	E
12 aldırılmaz	mahcup	şüpheli	şevksiz	E
13 kararlı	bekleyen	tehditkar	utangaç	E
14 rahatsız	hayal kırıklığına uğramış	keyifsiz	suçlayıcı	E
15 mütefekkir	telaşlı	cesaret veren	keyifli	K
16 rahatsız	düşünceli	cesaret veren	cana yakın	E
17 şüphelenmiş	şefkatli	neşeli	donakalmış	K
18 kararlı	keyifli	donakalmış	sıkılmış	K
19 baskın	arkadaş canlısı	suçlu	dehşete düşmüş	E
20 zihni meşgul	minnettar	ısrarcı	yalvaran	K
21 memnun	özür dileyen	küstah	meraklı	E
22 tereddütlü	rahatsız	heyecanlı	düşmanca	E
23 diken üstünde	utangaç	düşmanca	gergin	E
24 şakacı	temkinli	kibirli	güven verici	K
25 merak eden	şakacı	şefkatli	memnun	K
26 sabırsız	donakalmış	rahatsız	dalgın	K
27 minnettar	işveli	düşmanca	hayal kırıklığına uğramış	K
28 utanmış	kendinden emin	şakacı	şevksiz	K
29 ciddi	utanmış	şaşırmış	diken üstünde	E
30 mahcup	suçlu	hayal kuran	kaygılı	E
31 donakalmış	hayrete düşmüş	güvenilmez	korkmuş	K
32 utanmış	asabi	kuşkucu	kararsız	E