

Klozapinin Hipokampusta Proton Manyetik Rezonans Spektroskopisi Bulguları Üzerine Etkisi



Elçin ÖZÇELİK EROĞLU¹, Aygün ERTUĞRUL², Kader Karlı OĞUZ³,
Sevilay KARAHAN⁴, M. Kâzım YAZICI⁵

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada şizofreni hastalarında klozapin tedavisinin hipokampus üzerindeki etkilerinin proton manyetik rezonans spektroskopisi (¹H-MRS) ile değerlendirilmesi amaçlanmıştır; metabolit düzeylerindeki değişimle psikopatoloji ve bilişsel işlevlerdeki değişim arasındaki ilişki incelenmiştir.

Yöntem: Şizofreni hastaları (n=16) 12 haftalık klozapin tedavisi öncesi ve sonrası ¹H-MRS, Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (PANSS), Klinik Global İzlenim Ölçeği (KGI) ve nörobilişsel test bataryasıyla; sağlıklı kontroller (n:8) bir kez nörobilişsel test bataryası ve ¹H-MRS'le değerlendirilmiştir. ¹H-MRS'de sağ ve sol hipokampus multivoksel ve sol hipokampus tek voksel ölçümlerinde NAA/Cr, Cho/Cr, MI/Cr oranları hesaplanmıştır.

Bulgular: İzlem sonrasında tedavinin başlangıcına göre PANSS ve KGI puanlarında azalma, Rey İşitsel-Sözel Öğrenme Testi anlık hatırlama ve toplam öğrenme, Sözel Akıcılık Kategori Testi, Wechsler Bellek Ölçeği gecikmiş bellek test puanlarında artma gözlenmiştir. Hipokampus multivoksel ve tek voksel ölçümlerinde NAA/Cr, Cho/Cr, MI/Cr düzeylerinde klozapin öncesinde hasta grubuyla sağlıklı kontroller arasında; hastalarda 12 haftalık klozapin tedavisi öncesi ve sonrası arasında fark olmadığı saptanmıştır. ¹H-MRS'yle ölçülen metabolit düzeylerindeki değişimle psikopatoloji puanları ve bilişsel test puanlarındaki değişim arasında ilişki saptanmamıştır.

Sonuç: Klozapinin hipokampustaki ¹H-MRS bulguları üzerine etkilerini inceleyen ilk uzunlamasına çalışmadır. Klozapin tedavisiyle ¹H-MRS bulgularında anlamlı değişiklik saptanmamıştır. Bu konuda nihai bir sonuca varmak için klozapinin daha geniş örneklem ve daha uzun izlem süresi içeren çalışmalarla incelenmesi gereklidir.

Anahtar Sözcükler: Şizofreni, hipokampus, klozapin, manyetik rezonans spektroskopisi

SUMMARY

Effect of Clozapine on Proton Magnetic Resonance Spectroscopy Findings in Hippocampus

Objective: The purpose of this study was to investigate the effect of clozapine on proton magnetic resonance spectroscopy (¹H-MRS) findings in hippocampus in patients with schizophrenia. In addition, the relationship between the change in ¹H-MRS findings and the change in psychopathology and neurocognitive functions was evaluated.

Method: Patients with schizophrenia (n=16) were assessed with the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS), Clinical Global Impression Scale (CGI), a neurocognitive test battery and ¹H-MRS at baseline, and twelve weeks after the initiation of clozapine. Healthy controls (n=8) were assessed once with a neurocognitive test battery and ¹H-MRS. Bilateral multivoxel and left single voxel NAA/Cr, Cho/Cr, MI/Cr was calculated in the hippocampi.

Results: After 12 weeks of clozapine treatment, PANSS and CGI scores decreased; immediate recall, cumulative learning subtests of the Rey Auditory Verbal Learning Test, Category Verbal Fluency Test and Wechsler Memory Scale's visual reproduction delayed subtest scores increased significantly. Compared with healthy controls and patients after clozapine, hippocampi multivoxel and single voxel NAA/Cr, Cho/Cr, MI/Cr ratios were not different in patients before clozapine. No significant correlations between change in ¹H-MRS metabolite ratios and change in psychopathology, neurocognitive functions were detected.

Conclusion: This study is the first longitudinal study to investigate the effect of clozapine in hippocampus with ¹H-MRS. There were no significant changes in ¹H-MRS findings in hippocampi after twelve weeks of clozapine treatment. Clozapine's effect in hippocampus should be investigated further in longer follow up studies with larger samples to reach a final conclusion.

Keywords: Schizophrenia, hippocampus, clozapine, magnetic resonance spectroscopy

Geliş Tarihi: 21.09.2019, **Kabul Tarihi:** 02.03.2020, **Çevrimiçi Yayın Tarihi:** 31.08.2020

¹Dr. Öğr. Üyesi, ^{2,5}Prof., Hacettepe Üniv. Tıp Fak., Ruh Sağlığı ve Hastalıkları AD., ³Prof., Hacettepe Üniv. Tıp Fak., Radyoloji AD., ⁴Dr. Öğr. Üyesi, Hacettepe Üniv. Tıp Fak., Biyoistatistik AD., Ankara.

EÖE: <https://orcid.org/0000-0002-2447-7263>, **AE:** <https://orcid.org/0000-0001-9885-9849>, **KKO:** <https://orcid.org/0000-0002-3385-4665>, **SK:** <https://orcid.org/0000-0002-8692-7266>, **MKY:** <https://orcid.org/0000-0002-0963-2747>

Dr. Elçin Özçelik Eroğlu, e-posta: elcin.ozcelik@hacettepe.edu.tr

GİRİŞ

Şizofreni; pozitif, negatif ve bilişsel belirtilerin olduğu kronik bir hastalıktır (Kesby ve ark. 2018). Şizofreninin fizyopatolojisi henüz tam olarak aydınlatılmamıştır ancak literatürde hastalık oluş mekanizmalarının anlaşılmasını amaçlayan biyokimyasal, genetik ve görüntüleme alanlarında pek çok çalışma bulunmaktadır (Wong ve ark. 2003, Khandaker ve ark. 2015). Bu çalışmalar şizofrenide belli beyin bölgeleriyle sınırlı bir bozukluk yerine birbiriyle ilişkili çok sayıda beyin bölgesinin etkilendiğini, çok sayıda nörotransmitter etkinliğinin değiştiğini, nöron devrelerinde bozukluklar olduğunu göstermektedir (Schmitt ve ark. 2011).

Bilişsel ve duygusal işlevlerin düzenlenmesinde önemli rolü olan hipokampus, şizofreni fizyopatolojisinde rol oynayan bölgelerden biridir (Steinke ve ark. 2017). Ölüm ardı çalışmalarda şizofreni hastalarında sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında hipokampusta nöronların boyutlarında, şekillerinde ve dizilişinde bozukluklar gibi morfolojik değişiklikler ve presinaptik belirteçlerde, dendritik çıkıntı yoğunluğunda azalma gibi sinaptik bağlantılanmada anormallikler olduğu saptanmıştır (Harrison 2004). Yapısal görüntüleme çalışmalarında hipokampus hacminin şizofreni hastalarında sağlıklı kontrollerden daha düşük olması sık saptanan bir bulgudur (Heckers 2001). İşlevsel görüntüleme çalışmalarında dinlenim hâlinde hipokampus glukoz metabolizmasında azalma, işitme varsanları sırasında ise hipokampus kan akımında artma olduğu gösterilmiştir (Heckers 2001, Kühn ve Gallinat 2011). Hipokampusta saptanan hücresel değişiklikler, yapısal ve işlevsel görüntüleme çalışmalarından elde edilen bulgular şizofreninin fizyopatolojisinde hipokampusun rolüne işaret etmektedir (Asami ve ark. 2012, Kraguljac ve ark. 2013, Nenadic ve ark. 2015).

Proton manyetik rezonans spektroskopisi (¹H-MRS) şizofrenide beynin incelenmesinde sıkça kullanılan bir görüntüleme yöntemidir ve N-asetil aspartat (NAA), kreatinin (Cr), kolin (Cho), myo-inositol (MI), glutamat gibi metabolitlerin in vivo olarak ölçülmesini sağlamaktadır (Zhu ve Barker 2011). ¹H-MRS ile ölçülen metabolitlerden N-asetil aspartatın nöron bütünlüğü, kolinin hücre membranı yapımı-yıkımı ve myelin, myoinositolün ise astroglial çoğalma hakkında bilgi verdiği kabul edilmekte; enerji metabolizması hakkında bilgi verdiği düşünülen kreatinin ise metabolitlerin oranının hesaplanmasında bir referans değer olarak kullanılmaktadır (Zhu ve Barker 2011).

¹H-MRS çalışmalarında şizofreni hastalarının beyinlerinin çeşitli bölgelerinde metabolit düzeylerinde ya da oranlarında değişiklikler olduğu bildirilmektedir (Schwerk ve ark. 2014). Manyetik rezonans spektroskopisi çalışmalarında hipokampus sık incelenen bölgelerden biri olmakla birlikte bu

çalışmalardaki sonuçlar çelişkilidir. Hipokampal gri cevher NAA düzeylerinin şizofreni hastalarında sağlıklı kontrole göre daha düşük olduğunu bildiren çalışmaların yanı sıra (Steen ve ark. 2005, Schwerk ve ark. 2014), fark olmadığını gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (Hutcheson ve ark. 2012, Meyer ve ark. 2016, Singh ve ark. 2018). Ayrıca literatürde hipokampusta diğer metabolitlerden myoinositol ve glutamatın hastalarda sağlıklı kontrollere göre daha düşük bulunduğu ya da fark saptanmadığı çalışmalara rastlanmaktadır (Kegeles ve ark. 2000, Steinke ve ark. 2017, Singh ve ark. 2018).

Şizofreni hastalarında antipsikotik tedavilerin ¹H-MRS üzerindeki etkisini inceleyen çalışmalar ise çoğunlukla kesitsel niteliktedir. Bertolino ve arkadaşlarının (2001) çalışmasında antipsikotik kullanılan dönemde, kullanılmayan döneme göre dorsolateral prefrontal korteks (DLPFK) NAA düzeylerinin yüksek olduğu, ancak antipsikotik tedavinin hipokampal bölgede NAA düzeyleri üzerine etkisi olmadığı gösterilmiştir. Başka bir çalışmada ise atipik antipsikotik kullanan şizofreni hastalarında anterior singulat girusta NAA düzeylerinin tipik antipsikotik kullanan hastalara göre daha yüksek olduğu saptanmıştır (Braus ve ark. 2002). Antipsikotik kullanımını takiben beyindeki metabolitlerde meydana gelen değişikliklerin incelendiği az sayıda izlem çalışması bulunmaktadır. Kraguljac ve arkadaşlarının (2019) yaptığı bir ¹H-MRS çalışmasında 6 haftalık risperidon tedavisi sonrasında hipokampusta metabolit düzeylerinde herhangi bir değişiklik saptanmamıştır. On iki aylık ketiyapin (Grošić ve ark. 2014) ve 24 aylık haloperidol ve ketiyapin ile (Bustillo ve ark. 2008) ¹H-MRS izlem çalışmalarında da beynin farklı bölgelerinden ölçülen NAA düzeylerinde değişiklik olmadığı bulunmuştur.

Klozapin, atipik antipsikotiklerin öncüsüdür ve tedaviye dirençli şizofrenide bilinen en etkili antipsikotiktir (Kane ve ark. 1988, McEvoy ve ark. 2006). Preklinik araştırmalar klozapinin nöroplastiklik ve miyelin bütünlüğü üzerine etkileri olduğunu göstermektedir (Critchlow ve ark. 2006, Xu ve ark. 2010). Klozapinin beyindeki etkileri manyetik rezonans görüntüleme (MRG), tek foton emisyon sintigrafisi (SPECT), pozitron emisyon tomografisi (PET) ve ¹H-MRS çalışmalarıyla incelenmiştir. Yapısal görüntüleme çalışmalarında klozapinin, tipik antipsikotiklerle meydana gelen bazal ganglia hacmindeki artışı geri döndürebildiği; sağlıklı kontrollere göre klozapin kullananlarda toplam gri cevher beyin hacminin fazla, beyaz cevher hacminin düşük olduğu gösterilmiştir (Garcia ve ark. 2015). İşlevsel görüntüleme çalışmalarında klozapin tedavisi ile kaudat ve frontal lob başta olmak üzere çeşitli bölgelerin kanlanması değişim olduğu saptanmıştır (Ertuğrul ve ark. 2009, Garcia ve ark. 2015).

Öte yandan, literatürde klozapinin etkilerinin incelendiği işlevsel görüntüleme çalışmaları arasında ¹H-MRS çalışmaları

oldukça az sayıdadır. Kesitsel bir çalışmada tipik antipsikotikler, klozapin, olanzapin ve risperidon kullanan şizofreni hastaları ile sağlıklı kontroller karşılaştırılmış, sol frontal ve temporal lob ile sol talamusta NAA düzeyleri arasında fark olmadığı saptanmıştır (Szulc ve ark. 2007). Farelerde yapılan bir izlem çalışmasında 1 haftalık haloperidol, olanzapin veya klozapin uygulaması sonrasında fare beyinlerinde NAA/Cr oranlarında gruplar arasında değişim saptanmazken, olanzapin grubunda başlangıca göre NAA/Cr oranında anlamlı düzeyde artış olduğu bildirilmiştir (Lindquist ve ark. 2000). Şizofreni hastalarında klozapine bağlı ¹H-MRS değişikliklerini inceleyen ilk izlem çalışmasında sol DLPFK ilgi alanı olarak seçilmiş, 8 haftalık klozapin tedavisi ile NAA/Cr oranının arttığı gösterilmiştir (Ertuğrul ve ark. 2009). Bu çalışmada DLPFK'te NAA/Cr oranındaki artışın klozapinin nöron işlevleri ve bütünlüğü üzerine pozitif etkilerinden kaynaklanabileceği, bu bulgunun klozapinin nörotrofik etkisine kanıt olarak gösterilebileceği savunulmuştur (Ertuğrul ve ark. 2009).

Şizofreni fizyopatolojisinde önemli rolü olan hipokampus üzerinde klozapinin etkilerinin ¹H-MRS görüntüleme ile araştırıldığı herhangi bir izlem çalışmasına literatürde rastlanmamıştır. Hipokampus nöroplastiklikle ilgili süreçlerin yoğun çalışıldığı bölgelerden birisidir (Kang ve ark. 2016). Klozapinin nöroplastiklik üzerine etkilerinin anlaşılması bakımından bu bölgenin ¹H-MRS ile incelenmesi önem taşımaktadır.

Bu çalışmada 12 haftalık klozapin tedavisinin hipokampusta ¹H-MRS bulguları üzerine etkilerinin araştırılması, metabolit düzeylerindeki değişim ile psikopatoloji ve bilişsel işlevlerdeki değişim arasındaki ilişkinin incelenmesi amaçlanmıştır. Çalışmanın hipotezlerinden birincisi hasta grubunda klozapin tedavisi öncesinde ¹H-MRS ile ölçülen metabolit oranlarının ve bilişsel işlevlerin sağlıklı kontrollere göre daha düşük olduğu yönündedir. Çalışmanın ikinci hipotezi ise 12 haftalık klozapin tedavisi sonrasında bilişsel işlevlerde düzelme, ¹H-MRS ile ölçülen metabolit oranlarında artış olacağı; bilişsel işlevlerdeki düzelme ile ¹H-MRS metabolitlerindeki değişim arasında ilişki olacağı yönündedir.

YÖNTEM

Katılımcılar

Bu çalışma Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı'nda yapılmıştır. Polikliniğimizde DSM-IV tanı ölçütlerine göre şizofreni tanısıyla izlenmekte olan, tedaviyi sürdüren doktor tarafından tedaviye direnç nedeniyle klozapin başlanması planlanan 16 hasta ile yaş, cinsiyet ve eğitim düzeyine göre eşleştirilmiş 8 sağlıklı kontrol çalışmaya alınmıştır. Alkol bağımlılığı, kafa travması öyküsü, nörolojik

ya da dahili hastalık öyküsü bulunması dışlama ölçütü olarak belirlenmiştir. DSM-IV Eksen 1 bozuklukları için yapılan dırılmış klinik görüşme (SCID-I) formu ile hasta grubunda şizofreni tanısı doğrulanmış, kontrol grubunda Eksen 1 tanılarını dışlanmıştır. Bu çalışma klozapin tedavisinin beyin görüntüleme bulguları üzerine etkisinin incelendiği kapsamlı bir izlem çalışmasının bir bölümü olarak tasarlanmıştır. Bu çalışmanın diğer bölümü daha önce yayınlanmıştır (Ozcelik-Eroglu ve ark. 2014). Bu çalışma için Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun onayı alınmıştır (LUT 10/02).

Uygulama

Klozapin başlanmadan önce hastaların psikopatoloji düzeyleri Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (Positive and Negative Syndrome Scale for Schizophrenia, PANSS) ve Klinik Global İzlenim Ölçeği (KGI) ile; nörobilişsel işlevleri Sayı Dizisi, Sözel Akıcılık, İşitsel Üçlü Sessiz Harf Sıralaması Testi, İz Sürme, Rey İşitsel-Sözel Öğrenme Testi, Wechsler Bellek Ölçeği Geliştirilmiş Formunun Şekil Belleği alt testi ile değerlendirilmiş ve hastalara ¹H-MRS yapılmıştır. Klozapin başlandıktan 12 hafta sonra psikopatoloji ve nörobilişsel işlevler yeniden değerlendirilerek ¹H-MRS tekrarlanmıştır. Sağlıklı kontroller nöropsikolojik testler ve ¹H-MRS ile bir kez değerlendirilmiştir.

Psikopatolojinin Değerlendirilmesi

Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (Positive and Negative Syndrome Scale for Schizophrenia PANSS): PANSS yarı yapılandırılmış bir görüşme ile şizofreni ve diğer ruhsal bozukluklarda ortak görülen 30 belirtiyi 7 puanlı bir değerlendirme ile ölçen bir ölçektir. Her madde 1'den (belirti yok) 7'ye kadar (çok ağır) derecelendirilmektedir. Otuz maddenin toplam puanı PANSS toplam puanı olarak kaydedilmektedir. Kay ve arkadaşları tarafından (1987) öncelikle şizofreni hastalarında pozitif ve negatif belirtileri değerlendirmek üzere geliştirilmiştir. Ölçek, Türkçeye çevrilerek geçerlik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır (Kostakoğlu ve ark. 1999).

Klinik Global İzlenim Ölçeği (KGI): Herhangi bir hastalığın şiddetinin ya da hastalık belirtilerindeki düzelmeye genel olarak değerlendirildiği bir ölçektir. Klinisyen, söz konusu hastalıkla ilgili genel deneyimine dayanarak, hastalığın şiddetini ya da düzelmeye derecesini 0 (hasta değil) ile 7 (en ağır hastalardan) arasında derecelendirir (Guy 1976).

Nörobilişsel Değerlendirme

Sayı Dizisi: Sayı dizisi testi Wechsler Bellek Testinin bir alt testidir (Wechsler 1987). Testin iki bölümü vardır. "İleriye" bölümü dikkati değerlendirir. "Geriye" bölümü işlem belleğini değerlendirir, bu bölümde hastadan kendisine söylenen

sayıları geriye doğru sırayla söylemesi istenir. Türkçe geçerlik güvenilirlik çalışması Karakaş ve arkadaşları (1996) tarafından yapılmıştır.

Sözel Akıcılık Testi: Sözel üretimin akış ve hızını, strateji geliştirme ve düşüncelerini organize etme becerisini ve işlem belleğini ölçmede kullanılır. Bu testin iki bölümü vardır. Kontrollü kelime çağırma testinde verilen harfle başlayan kelimelerin öngörülen zaman içinde geri çağırılması; kategori testinde belirli bir kategoride, sınırlı bir süre içerisinde sözel üretimde bulunması beklenmektedir (Lezak 1995). Ülkemizde norm çalışması yapılmıştır (Bingöl ve ark. 1994). Kontrollü kelime çağırma testinde toplam hatırlanan sözcük sayısı, kategori testinde her bir kategorideki toplam puan hesaplanmıştır.

İşitsel Üçlü Sessiz Harf Sıralaması Testi: İşitsel üçlü sessiz harf sıralaması testinin amacı yetişkinlerde kısa süreli belleği, bölünmüş dikkati ve bilgi işleme kapasitesini ölçmektir (Peterson ve Peterson 1959). İşlem belleğini değerlendiren bir testtir. Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır (Anıl ve ark. 2003). Toplam doğru hatırlanan harf sayısı değerlendirilmede kullanılır.

İz Sürme Testi: Bu test dikkat hızını, zihinsel esnekliği, görsel tarama ve motor hızı değerlendirir (Spreen ve Strauss 1998). A bölümünde 1-25 arası noktalar tek sürekli bir çizgiyle birleştirilir, B bölümünde ise değişimli olarak bir harf bir sayı ile birleştirilir. Her bir bölüm için elde edilen süreler değerlendirmeye alınır. Türkçe geçerlik güvenilirliği Cangöz ve arkadaşları (2007) tarafından yapılmıştır.

Rey İşitsel-Sözel Öğrenme Testi (RİSÖT): Testin orijinal formu Rey (1964) tarafından geliştirilmiştir. Bu testin amacı, sözel öğrenmeyi ve belleği değerlendirmektir. On beş sözcükten oluşan birinci liste deneye saniyede bir sözcük hızı ile okunur, sonra denekten listeden hatırladığı sözcükleri sayması istenir (serbest hatırlama). Birinci deneme (RİSÖT-1), anlık belleği ölçer. Bu deneme deneyin dikkati ve işlem belleği ile ilgili bilgi verir. Sözcük listesi deneye beş kez okunur ve her defasında denekten hatırlayabildiği kadar çok sözcüğü sayması istenir. Bu şekilde, kişinin öğrenme becerisi değerlendirilir (RİSÖT-5). Daha sonra farklı bir liste ile aynı uygulama tekrarlanır. Yirmi dakika sonra yapılan yedinci denemede (RİSÖT-7), ilk listedeki sözcükler deneye yeniden sorulur. Bu deneme yakın belleği değerlendirir. Türkçede standardizasyon çalışması yapılmıştır (Açıkgöz 1995).

Wechsler Bellek Ölçeği (WBÖ)-Şekil Belleği-1,2: WMS-R Wechsler Bellek Ölçeğinin gözden geçirilmiş olan son şeklidir (Wechsler 1987). Şekil belleği bölümü anlık ve gecikmiş görsel belleği değerlendirmektedir. Görsel uyaranların anlık hatırlanması ve tanınması ile birlikte 30 dakika sonra yeniden çağırılması ve tanınması değerlendirilir. Wechsler Bellek

Ölçeği Geliştirilmiş Formu'nun Türk toplumunda standardizasyonu Karakaş ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (1996).

Manyetik Rezonans Spektroskopisi

Proton MR spektroskopisi (¹H-MRS) görüntülemesi 1.5 Tesla manyetik alan, 28mT/m gradyent gücüne sahip bir sistemde (Symphony, Tim, Siemens, Erlangen, Almanya) yapılmıştır. Üç ortogonal düzlemde kılavuz amaçlı T2 ağırlıklı (A) turbo spin-eko (TSE) (repetition time (TR)/ echo time (TE); 4000/100ms, matrix: 448x88) elde edilmiştir. Bu sekansların her biri 5 mm kalınlıkta ve 0.5 mm kesit aralığına sahip 20 kesit içermektedir. Bu görüntülerin değerlendirilmesini takiben ¹H-MRS yapılmıştır. Sol hipokampusu içine alan tek voksel (TR/TE; 1500/35 ms, voksel boyutu 1.5x1.5x1.5 cm³) ve bilateral medyal temporal yapılarla yönelik multivoksel kimyasal kayma görüntüleme (TR/TE; 1500/135 ms, FOV A-P, R-L 90 mm) ile planlanmıştır. İncelemeyi takiben Leonardo iş istasyonuna (Syngo, Siemens) nakledilen ham veriler çalışmaya katılan radyolog tarafından analiz edilmiştir. Yarı-otomatik spektroskopisi analizi yapılarak sol hipokampustan tek voksel ve bilateral multivoksel görüntülemelerden NAA/Cr, Cho/Cr ve MI/Cr değerleri ölçülmüştür.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirmeler Windows için SPSS 22.0 paket programı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Hasta ve kontrol grubu arasında sayısal değişkenler bakımından fark olup olmadığı Mann Whitney U testi ile, nominal değişkenler bakımından fark olup olmadığı ise ki-kare testi ile değerlendirilmiştir.

Hasta grubunun tedavi başındaki nörobilişsel test puanlarının kontrol grubu değerleriyle karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi kullanılmıştır. PANSS ve KGİ ölçeği puanlarının ve ¹H-MRS ölçümlerinin normal dağılıma uyup uymadığı Shapiro Wilk testi ile incelenmiştir. Tedavi öncesi ve sonrası ölçümler değişkenlerin normal dağılım göstermesi durumunda bağımlı gruplarda t testi ile, göstermemesi durumunda ise Wilcoxon işaretli diziler testi ile değerlendirilmiştir.

Hastaların 12 haftalık klozapin tedavisi sonunda PANSS, KGİ ölçeği ve nörobilişsel testlerden aldıkları puanlardaki değişikliklerle ¹H-MRS bulgularındaki değişiklik arasındaki ilişki Spearman korelasyon analiziyle değerlendirilmiştir.

BULGULAR

Hasta grubunun yaş ortalaması 34,3±11,25; grubun %62,5'i erkek, %37,5'i kadındır. Kontrol grubunun yaş ortalaması 33,88±11,70; grubun %62,5'i erkek, %37,5'i kadındır. Yaş (p=1,00), cinsiyet (p=1,00), eğitim süresi (p=0,88) açısından gruplar arasında fark saptanmamıştır. Hasta grubunda 12

Tablo 1. Demografik ve Klinik Değişkenlerin Özellikleri

	Hasta (n=16) Ort (SS)	Kontrol (n=8) Ort (SS)	Analiz p
Yaş	34,4 (11,25)	33,88 (11,70)	1,00 ^a
Cinsiyet			
Kadın	6	3	1,00 ^b
Erkek	10	5	
Eğitim (yıl)	10,94 (3,66)	11,38 (3,20)	0,88 ^a
Hastalık başlangıç yaşı	22,25 (7,46)		
Hastalık süresi (yıl)	11,62 (9,17)		
Hastaneye yatış sayısı	1,81 (1,60)		
Son antipsikotik dozu (klorpromazin eşdeğeri mg/gün)	572,54 (268,81)		
Son kullanılan ilaç			
Tipik antipsikotik	1		
Atipik antipsikotik	10		
Tipik+atipik antipsikotik	3		
İlaçsız	2		
Klozapin dozu (mg/g)	317,19 (98,62)		

^a: Mann Whitney U testi, ^b: Ki-Kare testi, Ort: Ortalama, SS: Standart sapma, p<0,05

haftalık izlem sonunda PANSS alt ölçek ve toplam puanları ($p<0,001$) ile KGİ puanları ($p=0,001$) başlangıca göre anlamlı düzeyde azalmıştır. Demografik ve klinik değişkenlere ait sonuçlar Tablo 1'de gösterilmiştir.

Hastaların klozapin öncesindeki sözel akıcılık kontrollü kelime çağırma ($p=0,038$), kategori akıcılık-hayvan ($p=0,027$), kategori akıcılık-insan ($p<0,001$), kategori akıcılık alternasyon ($p<0,001$) alt test puanları, İşitsel Üçlü Sessiz Harf Sıralaması Testi puanları ($p=0,016$), RİSÖT anlık hatırlama ($p=0,045$), öğrenme ($p=0,023$), toplam öğrenme puanları ($p=0,011$) ve WBÖ gecikmiş görsel bellek puanları ($p=0,027$) sağlıklı kontrollere göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük; İz Sürme Testi A bölümü süresi ($p=0,006$) sağlıklı kontrollere göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir. Hasta grubunda 12 haftalık klozapin tedavisi ile RİSÖT anlık hatırlama ($p=0,019$), toplam öğrenme puanları ($p=0,004$), Sözel Akıcılık Kategori Testi-insan ($p=0,045$) ve alternasyon alt test puanları ($p=0,009$) ile WBÖ gecikmiş görsel bellek puanları ($p=0,027$) başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artmıştır (Tablo 2).

Sağ ve sol hipokampus multivoksel ölçümlerinde NAA/Cr, Cho/Cr, MI/Cr, düzeylerinde klozapin öncesi hasta grubu ile sağlıklı kontroller arasında fark olmadığı saptanmıştır. Hasta grubunda klozapin tedavisi öncesi ile 12 haftalık klozapin tedavisi sonrası sağ ve sol hipokampus multivoksel ölçümlerinde NAA/Cr, Cho/Cr, MI/Cr düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişim olmadığı gösterilmiştir (Tablo 3).

Sol hipokampus tek voksel NAA/Cr, Cho/Cr, MI/Cr düzeyleri açısından gerek tedavi öncesi hastalar ve sağlıklı kontroller arasında gerekse hasta grubunda 12 haftalık klozapin tedavisi

ile tedavi öncesine göre anlamlı bir fark olmadığı bulunmuştur (Tablo 3).

Tedavi ile MRS metabolitlerindeki değişim ile psikopatoloji ve bilişsel test puanlarındaki değişim arasındaki ilişkiler incelenmiştir. Sol hipokampus multivoksel NAA/Cr oranındaki değişim ile KGİ ölçeği puanlarındaki değişim arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($r=0,540$; $p=0,038$). Sağ hipokampus multivoksel NAA/Cr, Cho/Cr, MI/Cr ve sol hipokampustan multivoksel Cho/Cr, MI/Cr oranlarındaki değişim ile PANSS ve KGİ ölçek puanlarındaki değişim arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Sağ hipokampus multivoksel Cho/Cr oranındaki değişim ile İz Sürme testi A bölümü puanlarındaki değişim arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($r=0,659$; $p=0,010$). Sağ hipokampus multivoksel NAA/Cr, MI/Cr ve sol hipokampus multivoksel NAA/Cr, Cho/Cr, MI/Cr düzeylerindeki değişim ile Sayı Dizisi, Sözel Akıcılık, İşitsel Üçlü Sessiz Harf Sıralaması Testi, İz Sürme, Rey İşitsel-Sözel Öğrenme Testi, Weschler Bellek Ölçeği Şekil Belleği alt testleri puanlarındaki değişim arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Sol hipokampus tek voksel NAA/Cr, Cho/Cr, MI/Cr düzeylerindeki değişim ile PANSS ve KGİ ölçek puanlarındaki değişim, Sayı Dizisi, Sözel Akıcılık, İşitsel Üçlü Sessiz Harf Sıralaması Testi, İz Sürme, Rey İşitsel-Sözel Öğrenme Testi, Weschler Bellek Ölçeği Şekil Belleği alt testleri puanlarındaki değişim arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Çoklu karşılaştırmalar için yapılan istatistiksel düzeltme sonrası MRS metabolitlerindeki değişim ile psikopatoloji ve bilişsel işlevlerdeki değişim arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunan ilişkiler anlamlılığını kaybetmiştir.

Tablo 2. Hasta (Klozapin Tedavisi Öncesi ve Sonrası) ve Kontrol Gruplarının Klinik Değerlendirme Sonuçları

	Kontrol Ort (SS)	Hasta (KÖ) Ort (SS)	Hasta (KS) Ort (SS)	İstatistiksel Analiz (Kontrol/KÖ) ^a	İstatistiksel Analiz (KÖ/KS) ^{b, c}
PANSS					
Toplam		83,5 (12,57)	56,31 (12,19)		t=7,087 ^a p<0,001
Pozitif		22,44 (4,03)	12,44 (3,58)		t=7,402 ^a p<0,001
Negatif		21,06 (4,15)	16,00 (3,86)		t=5,589 ^a p<0,001
Genel psikopatoloji		39,75 (6,94)	28,19 (6,40)		t=6,829 ^a p<0,001
KGI		4,62 (0,81)	2,81 (0,91)		z=-3,449 ^b p=0,001
Kontrollü kelime çağırma	28,62 (9,41)	18,44 (10,87)	21,62 (12,74)	z=-2,085 p=0,038	z=-1,877 ^c p=0,061
Kategori akıcılık-hayvan	19,88 (4,29)	14,81 (6,53)	14,31 (7,31)	z=-2,179 p=0,027	z=-0,126 ^c p=0,900
Kategori akıcılık-insan	24,25 (3,01)	15,38 (6,08)	17,19 (5,89)	z=-3,283 p< 0,001	z=-2,000 ^c p=0,045
Kategori akıcılık-alternasyon	9,12 (1,80)	4,69 (2,60)	6,06 (2,72)	z=-3,289 p< 0,001	z=-2,611 ^c p=0,009
Sayı dizisi-ileri	6,00 (1,77)	5,44 (2,10)	6,00 (2,42)	z=-0,475 p=0,653	z=- 1,557 ^c p= 0,120
Sayısı dizisi-geri	5,88 (2,90)	4,31 (1,99)	4,62 (1,96)	z= -1,238 p=0,238	z=-0,914 ^c p=0,361
Sayı dizisi-toplam	11,88 (4,36)	9,75 (3,47)	10,62 (4,10)	z=-0,954 p=0,350	z=-1,878 ^c p=0,060
İşitsel üçlü sessiz harf sıralaması testi	47,50 (8,32)	36,25 (10,45)	38,81 (8,40)	z=-2,361 p=0,016	z=-1,427 ^c p=0,154
RİSÖT-anlık hatırlama	6,50 (1,77)	4,75 (1,81)	6,12 (2,03)	z=-2,018 p=0,045	t=-2,627 ^b p=0,019
RİSÖT-öğrenme	11,00 (2,07)	8,25 (2,89)	8,81 (2,93)	z=-2,285 p=0,023	t=1,013 ^b p=0,327
RİSÖT-toplam öğrenme	47,50 (10,10)	33,75 (11,91)	39,2 (13,07)	z=-2,483 p=0,011	t=-3,40 ^b p=0,004
RİSÖT-gecikmiş hatırlama	9,12 (3,27)	7,19 (2,74)	6,4 (2,94)	z=-1,392 p=0,172	t=-1,441 ^b p=0,170
WBÖ-anlık	31,38 (4,14)	25,88 (9,08)	27,25 (8,97)	z=-1,472 p=0,153	z=-0,804 ^c p=0,422
WBÖ-gecikmiş	28,50 (6,52)	18,94 (10,39)	26,25 (10,12)	z=-2,213 p=0,027	z=-3,184 ^c p=0,001
İz sürme A-süre	31,00 (7,78)	69,50 (65,55)	63,12 (66,78)	z=-2,696 p=0,006	z=-1,657 p=0,098
İz sürme B-süre	100,00 (65,06)	135,54 (78,78)	103,00 (57,62)	z=-0,991 p=0,351	z=-1,836 p=0,066

^a: Mann Whitney U testi, ^b: Bağımlı değişkenler için t testi, ^c: Wilcoxon işaretli diziler testi, Ort: Ortalama, SS: Standart sapma, KÖ: Klozapin öncesi, KS: Klozapin sonrası, PANSS: Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği, KGI: Klinik Global İzlenim Ölçeği, RİSÖT: Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi, WBÖ: Wechsler Bellek Ölçeği

Tablo 3. Hasta (Klozapin Tedavisi Öncesi ve Sonrası) ve Kontrol Gruplarının ¹H-MRS Sonuçları

	Kontrol Ort (SS)	Hasta (KÖ) Ort (SS)	Hasta (KS) Ort (SS)	Analiz (p) Kontrol/KÖ ^a	Analiz (p) KÖ/KS ^b
Sağ hipokampus multivoksel NAA/Cr	1,58 (0,48)	1,47 (0,44)	1,38 (0,5)	0,681	0,730
Sağ hipokampus multivoksel Cho/Cr	0,79 (0,15)	0,77 (0,22)	0,77 (0,27)	0,875	0,861
Sağ hipokampus multivoksel MI/Cr	0,43 (0,17)	0,38 (0,12)	0,38 (0,13)	0,428	0,916
Sol hipokampus multivoksel NAA/Cr	1,6 (0,51)	1,68 (1)	1,34 (0,64)	0,875	0,064
Sol hipokampus multivoksel Cho/Cr	0,75 (0,15)	0,82 (0,19)	0,84 (0,2)	0,428	0,875
Sol hipokampus multivoksel MI/Cr	0,49 (0,3)	0,41 (0,24)	0,41 (0,2)	0,238	0,753
Sol hipokampus tek voksel NAA/Cr	1,37 (0,32)	1,78 (1,12)	1,79 (0,59)	0,570	1,000
Sol hipokampus tek voksel Cho/Cr	0,88 (0,22)	0,88 (0,26)	1,01 (0,25)	0,664	0,649
Sol hipokampus tek voksel MI/Cr	0,36 (0,08)	0,4 (0,23)	0,47 (0,34)	0,920	1,000

^a: Mann Whitney U testi, ^b: Wilcoxon işaretli diziler testi, Ort: Ortalama, ss: Standart sapma, NAA: N-asetil aspartate, Cr: Kreatinin, Cho: Kolin, Mi: Myo-inositol, KÖ: Klozapin öncesi, KS: Klozapin sonrası,

TARTIŞMA

Yazarlarca bilindiği kadarı ile bu çalışma klozapinin hipokampus üzerindeki metabolik etkilerini inceleyen ilk uzunlamasına izlem çalışmasıdır. On iki haftalık klozapin tedavisi ile PANSS pozitif, negatif, genel psikopatoloji ve toplam puanlarının ve KGİ ölçeği puanlarının anlamlı olarak düştüğü; RİSÖT anlık hatırlama ve toplam öğrenme puanları, Sözel Akıcılık Kategori Testi puanları ile WBÖ gecikmiş bellek testi puanlarının tedavinin başlangıcına göre anlamlı düzeyde arttığı saptanmıştır. Buna karşılık hastalarla sağlıklı kontroller arasında ve hasta grubunda tedavi öncesi ve sonrası arasında ¹H-MRS bulguları açısından fark görülmemiştir. ¹H-MRS bulguları ile klinik ve bilişsel değişkenler arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Literatürde şizofreni hastalarının hipokampal bölgedeki NAA düzeylerinin sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığı çalışma sonuçları çelişkilidir (Steen ve ark. 2005, Schwerk ve ark. 2014, Meyer ve ark. 2016, Singh ve ark. 2018) ve çalışma bulgularının çelişkili olmasının çeşitli nedenlerinin olabileceği belirtilmektedir. İlk olarak NAA/Cr düzeylerinde değişiklik saptanmamasının örneklem büyüklüğüyle ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür (Hutcheson ve ark. 2012). Diğer yandan çalışmalardaki çelişkili sonuçların hastalık süresi, belirti dağılımı ve kullanılan farklı ilaç tedavileri gibi klinik çeşitlilikten ya da yöntemsel farklılıklardan kaynaklanabileceği de belirtilmiştir (Meyer ve ark. 2016). On altı şizofreni hastasının dâhil edildiği bu çalışmada sağlıklı kontrollerle hastalar arasında NAA/Cr oranında fark bulunmaması örneklem büyüklüğü ile ilişkili olabileceği gibi örneklem hastalık süresi, geçmişte kullanılan farklı ilaç tedavilerinin etkileri ile de açıklanabilir.

Tedaviye dirençli şizofreninin fizyopatolojisinde farklı nörodejeneratif ve nörogelişimsel süreçlerin rol oynadığı iddia edilmektedir (Elkis ve Buckley 2016). Tedaviye dirençli hastalarda hipokampus NAA düzeylerinin incelendiği herhangi bir çalışmaya rastlanılmamıştır. Tedaviye dirençli şizofreni hastaları ile yapılan bu çalışmada NAA düzeylerinde kontrollere göre fark saptanmaması, tedaviye direncin hipokampustaki metabolik değişikliklerle ilişkili olmadığını, hipokampus dışındaki yapıların daha çok katkıda bulunduğunu düşündürülebilir. Dikkate alınması gereken diğer bir nokta bu hasta grubunun klozapin tedavisi öncesinde çeşitli antipsikotikler kullanmış olmasıdır. Klozapin öncesinde kullanılmış olan antipsikotik ilaçların hipokampustaki NAA düzeyleri üzerine olası etkileri, kontrollerle hastalar arasında NAA düzeylerinde fark saptanmamasının bir diğer nedeni olabilir.

Bu çalışmada hastaların klozapin tedavisi öncesi ve 12 haftalık klozapin tedavisi sonrası hipokampustaki NAA/Cr, Cho/Cr, MI/Cr oranları karşılaştırılmış ve anlamlı düzeyde değişiklik olmadığı saptanmıştır. Literatürde farklı antipsikotiklerin çeşitli beyin bölgeleri üzerindeki etkilerinin incelendiği ¹H-MRS izlem çalışmalarında tedavi öncesi ve sonrasında fark

saptanmayan çalışmalar bulunmaktadır (Kraguljac ve ark. 2019, Grosic ve ark. 2014, Bustillo ve ark. 2008). Risperidon ile 6 haftalık ¹H-MRS izlem çalışmasında hipokampusta NAA düzeylerinde artış saptanmamış ve tedavi süresinin kısa olmasının bu bulguda rolü olabileceği, daha uzun süreli çalışmalarda fark bulunabileceği savunulmuştur (Kraguljac ve ark. 2019). 2014 yılında yayınlanan başka bir çalışmada ilk rahatsızlık döneminde daha önce hiç ilaç kullanmamış ketiyapin başlanan 25 şizofreni hastası 12 ay boyunca izlenmiş, 25 hastadan 15'inde ketiyapine yanıtızlık nedeniyle başka bir atipik antipsikotige geçilmiştir (Grosic ve ark. 2014). Tüm hastaların tedavi öncesi ile sonrası ¹H-MRS bulguları karşılaştırıldığında DLPGK NAA/Cr oranında fark saptanmamış; örneklemin küçük olmasının ve ilaç değişikliğinin bu sonuçta etkili olabileceği tartışılmıştır. Aynı çalışmada tedavi süresince tek antipsikotik kullanan grupta, antipsikotik ilacı değiştirilen gruba göre DLPGK NAA/Cr oranının arttığı saptanması, atipik antipsikotiklerin birbirinden farklı etki mekanizmalarının olabileceği şeklinde yorumlanmıştır.

Şizofreni hastalarında antipsikotiklerin ¹H-MRS görüntüleme ile beyin metabolitleri üzerindeki etkilerini inceleyen çalışmalar olmakla birlikte şizofreni tedavisinde bilinen en etkili antipsikotik olan klozapin ile yapılan çalışmaların sayısı daha azdır. Klozapin de dahil olmak üzere çeşitli antipsikotik ilaç kullanan şizofreni hastalarının incelendiği kesitsel çalışmalarda beyin çeşitli bölgelerinde NAA düzeylerinin yüksek olduğunu (McLoughlin ve ark. 2009, Bertolino ve ark. 2001) ya da fark olmadığını gösteren çalışmalara (Sculz ve ark. 2007, Bustillo ve ark. 2001) literatürde rastlanmaktadır. Birbirine çelişen sonuçların voksel büyüklükleri, metabolit oranları ya da konsantrasyon ölçümlerinin kullanılması gibi yöntemsel farklılıklardan kaynaklanabileceği düşünülmektedir (Meyer ve ark. 2016). Literatürde klozapinin etkilerinin incelendiği uzunlamasına hayvan ve insan çalışmaları da bulunmaktadır. Farelere 1 haftalık haloperidol, olanzapin ve klozapin uygulanmasının karşılaştırıldığı bir çalışmada farklı antipsikotik uygulanan hayvan gruplarında NAA/Cr oranlarında herhangi bir fark bulunamamıştır (Lindquist ve ark. 2000). Başka bir hayvan çalışmasında da 6 haftalık klozapin ve haloperidol uygulanması ile hipokampus dahil çeşitli beyin bölgelerinde NAA düzeyinde değişiklik saptanmamıştır (Bustillo ve ark. 2004). Farelerde 6 aylık bir izlem çalışmasında klozapin ve haloperidol uygulaması sonrasında gruplar arasında striatumda NAA/Cr oranında fark gösterilememiştir (Lindquist ve ark. 2011). Hayvan çalışmalarında klozapin tedavisi ile tedavi başlangıcına göre NAA düzeylerinde bir fark saptanmazken klozapin kullanan şizofreni hastaları ile yapılan tek izlem çalışmasında dorsolateral prefrontal korteks NAA/Cr oranında 8 haftalık klozapin tedavisi ile artış olduğu gösterilmiştir (Ertuğrul ve ark. 2009). Bu çalışmada ise 12 haftalık izlem sonrasında hipokampusta klozapin ile metabolit oranlarında fark saptanmamıştır. Antipsikotik ilaçların farklı beyin bölgelerinde farklı özgül etkileri olabilir, bu nedenle de klozapin

tedavisi ile hipokampus metabolitlerinde değişiklik saptanmamış olabilir. Çalışma sonuçlarındaki tutarsızlıklar yöntemsel farklılıklardan kaynaklanabileceği gibi, olası ilaç etkilerinin yanı sıra şizofreninin ilerleyici ve heterojen bir hastalık olmasının da rolü olabileceği akılda tutulmalıdır. Klozapinin klinik belirtiler ve bilişsel işlevler üzerine etkilerinin değerlendirilmesi için 12 hafta yeterli bir süre olarak kabul edilmekle birlikte (Nielsen ve ark. 2011), klozapine 6-12 aya kadar uzayan bir sürede yanıt veren hastaların olduğu dikkate alındığında (Meltzer 1989, Rosenheck ve ark. 1999) daha uzun süreli izlem çalışmaları ile klozapinin metabolitler üzerindeki etkisinin değerlendirilmesi gerekmektedir.

Yapısal ve işlevsel çeşitli görüntüleme çalışmalarında hipokampustaki değişikliklerin psikopatoloji ve bellek, sözel akıcılık, yürütücü işlevler başta olmak üzere çeşitli bilişsel işlevlerle ilişkili olduğu iddia edilmiştir (Haukvik ve ark. 2013, Zierhut ve ark. 2010, Antonova ve ark. 2004). ¹H-MRS çalışmalarında hipokampustan ölçülen metabolitler ile bilişsel işlevler arasındaki ilişki sonuçları çelişkilidir. Kesitsel bir ¹H-MRS çalışmasında NAA/Cho ve Cho/Cr oranları ile sözel bellek arasında ters yönde ilişki olduğu gösterilmiştir (Hasan ve ark. 2014). Başka bir çalışmada ise hipokampustaki NAA konsantrasyonu ile yürütücü işlevler arasında ilişki bulunmadığı bildirilmiştir (Rüsch ve ark. 2008). Altı haftalık bir izlem çalışmasında risperidon tedavisi sonrası hipokampustaki NAA ve Cho konsantrasyonları ile pozitif ve negatif belirti puanları, bellek, dikkat gibi çeşitli bilişsel işlevlerin değerlendirildiği nöropsikojik test puanları arasında herhangi bir ilişki gösterilememiştir (Kraguljac ve ark. 2019). Bu çalışmada da klozapin tedavisi ile farklı bilişsel alanların değerlendirildiği çeşitli test puanlarındaki değişim ile hipokampustaki ¹H-MRS bulgularındaki değişim arasındaki ilişki incelenmiş, ancak istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı saptanmıştır.

Örneklemin küçük, izlem süresinin nispeten kısa olması, tedaviye dirençli hastalarda geçmişte kullanılan ilaçların etkilerinin dışlanamamış olması çalışmanın kısıtlılıkları arasında sayılabilir.

Bu çalışma klozapinin hipokampustaki ¹H-MRS bulguları üzerine etkilerini ve ¹H-MRS bulguları ile psikopatoloji ve bilişsel işlevler arasındaki ilişkiyi inceleyen ilk uzunlamasına çalışmadır. On iki haftalık klozapin tedavisinin hipokampusta ¹H-MRS bulguları üzerine anlamlı etkisi olmadığı gösterilmiştir. Bu konuda nihai bir sonuca varmak için klozapinin daha geniş örneklem ve daha uzun izlem süresi içeren çalışmalarla incelenmesi gereklidir.

KAYNAKLAR

Açıkgöz D (1995) Bellek ve dikkat fonksiyonlarını ölçen nöropsikolojik testlerin faktör yapısının görgül ve istatistiksel yollardan değerlendirilmesi (Yüksek Lisans tezi). Hacettepe Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü, Ankara.

- Anıl AE, Kıvrırcık B, Batur S ve ark. (2003) The Turkish version of the auditory consonant trigram test as a measure of working memory: A normative study. *Clin Neuropsychol* 17:159-69.
- Antonova E, Sharma T, Morris R ve ark. (2004) The relationship between brain structure and neurocognition in schizophrenia: a selective review. *Schizophr Res* 1:117-45.
- Asami T, Bouix S, Whitford TJ ve ark. (2012) Longitudinal loss of gray matter volume in patients with first-episode schizophrenia: DARTTEL automated analysis and ROI validation. *Neuroimage* 16:986-96.
- Bertolino A, Callicott JH, Mattay VS ve ark. (2001) The effect of treatment with antipsychotic drugs on brain N-acetylaspartate measures in patients with schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1:39-46.
- Bingöl A, Eroğlu G, Haktanır I (1994) Türk toplumunda sözel akıcılık becerisi; bir standardizasyon çalışması. 15. Ulusal Nöroloji Kongresi, Adana.
- Braus DF, Ende G, Weber-Fahr W ve ark. (2002) Functioning and neuronal viability of the anterior cingulate neurons following antipsychotic treatment: MR-spectroscopic imaging in chronic schizophrenia. *Eur Neuropsychopharmacol* 12:145-52.
- Bustillo J, Wolff C, Myers-y-Gutierrez A ve ark. (2004) Treatment of rats with antipsychotic drugs: lack of an effect on brain N-acetyl aspartate levels. *Schizophr Res* 1:31-9.
- Bustillo JR, Rowland LM, Jung R ve ark. (2008) Proton magnetic resonance spectroscopy during initial treatment with antipsychotic medication in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 3:2456-66.
- Bustillo JR, Lauriello J, Rowland LM ve ark. (2001) Effects of chronic haloperidol and clozapine treatments on frontal and caudate neurochemistry in schizophrenia. *Psychiatry Res* 1:35-49.
- Cangöz B, Karakoç E, Selekler K (2007) İz Sürme Testi'nin 50 yaş üzeri Türk yetişkin ve yaşlı örneklem için standardizasyon çalışması. *Türk Geriatri Derg* 10:73-82.
- Critchlow HM, Maycox PR, Skepper JN ve ark. (2006) Clozapine and haloperidol differentially regulate dendritic spine formation and synaptogenesis in rat hippocampal neurons. *Mol Cell Neurosci* 32:356-65.
- Elkis H, Buckley PF (2016) Treatment-resistant schizophrenia. *Psychiatr Clin North Am* 39:239-65.
- Ertuğrul A, Salancı B, Basar K ve ark. (2009) The effect of clozapine on regional cerebral blood flow and brain metabolite ratios in schizophrenia: Relationship with treatment response. *Psychiatry Res* 174:121-9.
- Garcia GJ, Chagas MH, Silva CH ve ark. (2015) Structural and functional neuroimaging findings associated with the use of clozapine in schizophrenia: a systematic review. *Braz J Psychiatry* 37:71-9.
- Grošić V, Folnegović Grošić P, Kalember P ve ark. (2014) The effect of atypical antipsychotics on brain N-acetylaspartate levels in antipsychotic-naïve first-episode patients with schizophrenia: a preliminary study. *Neuropsychiatr Dis Treat* 7:243-53.
- Guy W (1976) ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology. Rockville, MD: US Department of Health and Human Services Publication (ADM) s:218-22.
- Harrison PJ (2004) The hippocampus in schizophrenia: a review of the neuropathological evidence and its pathophysiological implications. *Psychopharmacology (Berl)*. 174:151-62.
- Hasan A, Wobrock T, Falkai P ve ark. (2014) Hippocampal integrity and neurocognition in first-episode schizophrenia: a multidimensional study. *World J Biol Psychiatry* 15:188-99.
- Haukvik UK, Hartberg CB, Agartz I (2013) Schizophrenia--what does structural MRI show? *Tidsskr Nor Laegeforen* 23:850-3.
- Heckers S (2001) Neuroimaging studies of the hippocampus in schizophrenia. *Hippocampus* 11:520-8.
- Hutcheson NL, Reid MA, White DM ve ark. (2012) Multimodal analysis of the hippocampus in schizophrenia using proton magnetic resonance spectroscopy and functional magnetic resonance imaging. *Schizophr Res* 140:136-42.
- Kane J, Honigfeld G, Singer J ve ark. (1988) Clozapine for the treatment resistant schizophrenic. A double-blind comparison with chlorpromazine. *Arch Gen Psychiatry* 45:789-96.

- Kang E, Wen Z, Song H ve ark. (2016) Adult neurogenesis and psychiatric disorders. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 8: a019026.
- Karakas S, Kafadar Eski R (1996) Wechsler bellek ölçeği geliştirilmiş formunun test-tekrar test güvenilirliği. *Türk Psikoloji Dergisi* 11:46–52.
- Kay SR, Fiszbein A, Opler LA (1987) The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull* 3:261-76.
- Kegeles LS, Shungu DC, Anjilvel S ve ark. (2000) Hippocampal pathology in schizophrenia: magnetic resonance imaging and spectroscopy studies. *Psychiatry Res* 15:163-75.
- Kesby JP, Eyles DW, McGrath JJ ve ark. (2018) Dopamine, psychosis and schizophrenia: the widening gap between basic and clinical neuroscience. *Transl Psychiatry* 8:10-41.
- Khandaker GM, Cousins L, Deakin J ve ark. (2015) Inflammation and immunity in schizophrenia: implications for pathophysiology and treatment. *Lancet Psychiatry* 2:258-70.
- Kostakoğlu E, Batur S, Tiryaki A ve ark. (1999) Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeğinin (PANSS) Türkçe uyarlamasının geçerlilik güvenilirliği. *Türk Psikoloji Dergisi* 14:23-32.
- Kraguljac NV, White DM, Reid MA ve ark. (2013) Increased hippocampal glutamate and volumetric deficits in unmedicated patients with schizophrenia. *JAMA Psychiatry* 70:1294-302.
- Kraguljac NV, Morgan CJ, Reid MA ve ark. (2019) A longitudinal magnetic resonance spectroscopy study investigating effects of risperidone in the anterior cingulate cortex and hippocampus in schizophrenia. *Schizophr Res* 210:239-44.
- Kühn S, Gallinat J (2013) Resting-state brain activity in schizophrenia and major depression: a quantitative meta-analysis. *Schizophr Bull* 39:358-65.
- Lezak MD (1995) *Neuropsychological Assessment*. 3. baskı, Oxford University Press, New York. s. 1.
- Lindquist DM, Hawk RM, Karson CN ve ark. (2000) Effects of antipsychotic drugs on metabolite ratios in rat brain in vivo. *Magn Reson Med* 43:355-8.
- Lindquist DM, Dunn RS, Cecil KM (2011) Long term antipsychotic treatment does not alter metabolite concentrations in rat striatum: an in vivo magnetic resonance spectroscopy study. *Schizophr Res* 128:83-90.
- McEvoy JP, Lieberman JA, Stroup TS ve ark. (2006) Effectiveness of clozapine versus olanzapine, quetiapine, and risperidone in patients with chronic schizophrenia who did not respond to prior atypical antipsychotic treatment. *Am J Psychiatry* 163:600–10.
- McLoughlin GA, Ma D, Tsang TM ve ark. (2009) Analyzing the effects of psychotropic drugs on metabolite profiles in rat brain using ¹H NMR spectroscopy. *J Proteome Res* 8:1943-52.
- Meltzer HY (1989) Duration of a clozapine trial in neuroleptic-resistant schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 46:672.
- Meyer EJ, Kirov II, Tal A ve ark. (2016) Metabolic abnormalities in the hippocampus of patients with schizophrenia: A 3D multivoxel H-MR spectroscopic imaging study at 3T. *Am J Neuroradiol* 37:2273-9.
- Nenadic I, Maitra R, Basu S ve ark. (2015) Associations of hippocampal metabolism and regional brain grey matter in neuroleptic-naïve ultra-high-risk subjects and first-episode schizophrenia. *Eur Neuropsychopharmacol* 25:1661-8.
- Nielsen J, Damkier P, Lublin H ve ark. (2011) Optimizing clozapine treatment. *Acta Psychiatr Scand* 123:411–22.
- Ozcelik-Eroglu E, Ertugrul A, Oguz KK ve ark. (2014) Effect of clozapine on white matter integrity in patients with schizophrenia: a diffusion tensor imaging study. *Psychiatry Res* 30:226-35.
- Peterson LR, Peterson MJ (1959) Short-term retention of individual verbal items. *J Exp Psychol* 58:193–8.
- Rey A (1964) *L'examen clinique en psychologie*. 2. Baskı Paris: Presses Universitaires de France. s. 1.
- Rosenheck R, Evans D, Herz L ve ark. (1999) How long to wait for a response to clozapine: a comparison of time course and conventional antipsychotic medication in refractory schizophrenia. *Schizophr Bull* 25:709-19.
- Rüsch N, Tebartz van Elst L ve ark. (2008) Neurochemical and structural correlates of executive dysfunction in schizophrenia. *Schizophr Res* 99:155-63.
- Schmitt A, Malchow B, Keeser D ve ark. (2015) Neurobiology of schizophrenia: new findings from the structure to the molecules. *Nervenarzt* 86:324-6.
- Schwerk A, Alves FD, Pouwels PJ ve ark. (2014) Metabolic alterations associated with schizophrenia: a critical evaluation of proton magnetic resonance spectroscopy studies. *J Neurochem* 128:1-87.
- Singh S, Khushu S, Kumar P ve ark. (2018) Evidence for regional hippocampal damage in patients with schizophrenia. *Neuroradiology* 60:199-205.
- Spreen O, Strauss EA (1998) *Compendium of Neuropsychological Tests: Administration, Norms, and Commentary*. 3. Baskı. New York, University Press.
- Steen RG, Hamer RM, Lieberman JA (2005) Measurement of brain metabolites by ¹H magnetic resonance spectroscopy in patients with schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Neuropsychopharmacology* 30:1949–62.
- Steinke J, Gaser C, Langbein K ve ark. (2017) Hippocampal metabolism and prefrontal brain structure: A combined ¹H-MR spectroscopy, neuropsychological, and voxel-based morphometry (VBM) study. *Brain Res* 15:14-9.
- Szule A, Galińska B, Tarasów E ve ark. (2007) N-acetylaspartate (NAA) levels in selected areas of the brain in patients with chronic schizophrenia treated with typical and atypical neuroleptics: a proton magnetic resonance spectroscopy (¹H H-MRS) study. *Med Sci Monit* 13 (Suppl 1):17-22.
- Wechsler D (1987) *The Psychological Corporation*, Harcourt Brace Jovanovich-Inc.
- Wong AH, Van Tol HH (2003) Schizophrenia: from phenomenology to neurobiology. *Neurosci Biobehav Rev* 27:269-306.
- Xu H, Yang HJ, McConomy B ve ark. (2010) Behavioral and neurobiological changes in C57BL/6 mouse exposed to cuprizone: effects of antipsychotics. *Front Behav Neurosci* 18:4-8.
- Zierhut K, Bogerts B, Schott B ve ark. (2010) The role of hippocampus dysfunction in deficient memory encoding and positive symptoms in schizophrenia. *Psychiatry Res* 30:187-94.
- Zhu H, Barker PB (2011) MR spectroscopy and spectroscopic imaging of the brain. *Methods Mol Biol* 711:203-26.