



T.C.

BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

İŞİTME VARSANISI OLAN-OLMAYAN ŞİZOFRENİ SPEKTRUM

HASTALARI VE SAĞLIKLI ERİŞKİNLERDE;

AGMATİN YOLAĞI METABOLİTLERİ İLE

NÖROBİLİŞ, UYKU VE DUYU PROFİLLERİNİN İLİŞKİSİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Hüseyin Altuğ YENİCE

BOLU 2024

T.C.

BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

İŞİTME VARSANISI OLAN-OLMAYAN ŞİZOFRENİ SPEKTRUM

HASTALARI VE SAĞLIKLI ERİŞKİNLERDE;

AGMATİN YOLAĞI METABOLİTLERİ İLE

NÖROBİLİŞ, UYKU VE DUYU PROFİLLERİNİN İLİŞKİSİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Hüseyin Altuğ YENİCE

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Özden ARISOY

BOLU 2024

TEŞEKKÜR

Klinisyenlik hayatımın en değerli öğretmenlerinden, üstün çalışkanlığını kendime örnek aldığım tez danışmanım Prof. Dr. Özden ARISOY’a,

Varlığı ve yol göstericiliği ile desteğini her daim hissettiğim, akademik birikiminden yararlanmaktan kıvanç duyduğum Prof. Dr. Mehmet Hamid BOZTAŞ’a,

Titiz yaklaşımları ile çok yönlü bakış açıları kazanmamı sağlayan ve klinik nosyonumu yükselten Doç. Dr. Filiz ÖZDEMİROĞLU’na,

Birlikte araştırma yapma imkanı bulduğum, bilimsel ve insani niteliklerini tanımaktan mutluluk duyduğum Prof. Dr. Ali Evren TUFAN’a,

Açtığı engin ufuklar ile psikiyatri yolculuğumda bana ilham kaynağı olan Prof. Dr. Cem ATBAŞOĞLU’na,

Mesai arkadaşlığı yapmaktan büyük keyif aldığım, araştırma süreçlerimde desteklerini hep hissettiğim Uzm. Hemşire Esra ZERİN’e, Uzm. Hemşire Nur Taze YAMAN’a ve yataklı servis hemşire ekibine,

Öğrenim hayatımın asıl öğretmenleri olan kıymetli hastalarım,

Ve sonsuz sevgimin muhatabı aileme,

Teşekkürlerimle.

Dr. Hüseyin Altuğ YENİCE

Bolu, 2024



İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	v
SİMGELER ve KISALTMALAR	x
ŞEKİLLER	xii
TABLolar ve GRAFİKLER	xiii
ÖZET.....	xvi
ABSTRACT	xx
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	5
2.1. Şizofreni Spektrumu Ve Diğer Psikotik Bozukluklar	5
2.1.1. Tanım.....	5
2.1.2. Tarihçe.....	6
2.1.3. Epidemiyoloji ve Sınıflandırma	8
2.1.4. Risk Faktörleri	10
2.1.4.1. Genetik risk faktörleri:	10
2.1.4.2. Çevresel risk faktörleri	12
2.1.5. Şizofreninin Nörogelişimsel Etiyopatogenezi ve Nörodejeneratif Seyri	14
2.1.6. Şizofrenide Nörogörüntüleme Bulguları	17
2.2. İşitme Varsanıları ve Talamik Retikuler Nukleus.....	18
2.3. Şizofreni Spektrumu ve Duyu İşleme Bozuklukları	20
2.4. Şizofreni Spektrumunda Uyku Bozuklukları	22
2.5. Şizofreni Spektrumu ve Nörobiliş.....	26
2.6. Şizofreni Spektrumu ve Agmatin Yolağı İlişkili Metabolitler.....	29
3. YÖNTEM VE GEREÇLER.....	32
3.1. Örneklem.....	32

3.2. Veri Toplama Araçları	36
3.2.1. Sosyodemografik ve Klinik Veri Formu (SDKVF)	36
3.2.2. Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (PANSS)	37
3.2.3. Stroop Testi	38
3.2.4. Wisconsin Kart Eşleme Testi (WCST)	39
3.2.5. Sayı Dizisi Öğrenme Testi (SDÖT)	40
3.2.6. Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi (PUKİ)	40
3.2.7. Adölesan/Yetişkin Duyu Profili Anketi (AYDPA)	41
3.2.8. Kan Tetkiki	42
3. 3. İstatistiksel Metod	43
4.BULGULAR	43
4.1. Çalışma Örneklemine Belirlenmesi	43
4.2. Sosyodemografik-Klinik Verilerin, PANSS, Uyku Profili, Stroop, WCST, SDÖT ve AYDPA Verilerinin Karşılaştırılması	46
4.2.1. Sosyodemografik Özelliklerin Karşılaştırılması	46
4.2.1.1. Şizofreni Spektrum Hasta ve Sağlıklı Kontrol Gruplarının Sosyodemografik Özelliklerinin Karşılaştırılması	46
4.2.1.2. İşitme Varsanısı Olan-Olmayan Şizofreni Spektrum ve Sağlıklı Kontrol Gruplarının Sosyodemografik Özelliklerinin Karşılaştırılması.....	47
4.2.2. Psikiyatrik ve Tıbbi Öykü Bilgilerinin Karşılaştırılması.....	49
4.2.2.1. Şizofreni Spektrum Hasta ve Sağlıklı Kontrol Gruplarının Psikiyatrik ve Tıbbi Öykü Bilgilerinin Karşılaştırılması.....	49
4.2.2.2. İşitme Varsanısı Olan-Olmayan Şizofreni Spektrumu ve Sağlıklı Kontrol Gruplarının Psikiyatrik ve Tıbbi Öykü Bilgilerinin Karşılaştırılması.....	50
4.2.3. Psikiyatrik ve Tıbbi Soygeçmiş Özelliklerinin Karşılaştırılması	52
4.2.3.1. Şizofreni Spektrum Hasta ve Sağlıklı Kontrol Gruplarının Psikiyatrik ve Tıbbi Soygeçmiş Özelliklerinin Karşılaştırılması	52

4.2.3.2. İşitme Varsanısı Olan-Olmayan Şizofreni Spektrum ve Sağlıklı Kontrol Gruplarının Psikiyatrik ve Tıbbi Soygeçmiş Özelliklerinin Karşılaştırılması.....	53
4.2.4. İşitme Varsanısı Olan ve Olmayan Şizofreni Spektrum Hastalarının Psikotik Bozukluk Öykülerine Ait Özelliklerin Karşılaştırılması.....	54
4.2.5. İşitme Varsanısı Olan ve Olmayan Şizofreni Spektrum Hastalarının Güncel Tedavilerinin Karşılaştırılması	56
4.2.6. İşitme Varsanısı Olan ve Olmayan Şizofreni Spektrum Hastalarının Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (PANSS) Puanlarının Karşılaştırılması	56
4.2.7. Geçmiş ve Güncel Uyku Profillerinin Karşılaştırılması.....	57
4.2.7.1. Şizofreni Spektrum Hasta ve Sağlıklı Kontrol Gruplarının Geçmiş ve Güncel Uyku Profillerinin Karşılaştırılması.....	57
4.2.7.2. İşitme Varsanısı Olan-Olmayan Şizofreni Spektrum ve Sağlıklı Kontrol Gruplarının Geçmiş ve Güncel Uyku Profillerinin Karşılaştırılması	58
4.2.8. Stroop Testi Bulgularının Karşılaştırılması.....	60
4.2.8.1. Şizofreni Spektrum Hasta ve Sağlıklı Kontrol Gruplarının Stroop Testi Bulgularının Karşılaştırılması.....	60
4.2.8.2. İşitme Varsanısı Olan-Olmayan Şizofreni Spektrum ve Sağlıklı Kontrol Gruplarının Stroop Testi Bulgularının Karşılaştırılması	61
4.2.9. Wisconsin Kart Eşleme Testi Bulgularının Karşılaştırılması.....	62
4.2.9.1. Şizofreni Spektrum Hasta ve Sağlıklı Kontrol Gruplarında Wisconsin Kart Eşleme Testi Bulgularının Karşılaştırılması.....	63
4.2.9.2. İşitme Varsanısı Olan-Olmayan Şizofreni Spektrum ve Sağlıklı Kontrol Gruplarında Wisconsin Kart Eşleme Testi Bulgularının Karşılaştırılması.....	64
4.2.10. Sayı Dizisi Öğrenme Testi Puanlarının Karşılaştırılması.....	65
4.2.10.1. Şizofreni Spektrum Hasta ve Sağlıklı Kontrol Gruplarının Sayı Dizisi Öğrenme Testi Puanlarının Karşılaştırılması.....	65
4.2.10.2. İşitme Varsanısı Olan-Olmayan Şizofreni Spektrum ve Sağlıklı Kontrol Gruplarının Sayı Dizisi Öğrenme Testi Puanlarının Karşılaştırılması..	65
4.2.11. Duyu Profillerinin Karşılaştırılması	66
4.2.11.1. Şizofreni Spektrum Hasta ve Sağlıklı Kontrol Gruplarının Duyu Profillerinin Karşılaştırılması	66

4.2.11.2. İşitme Varsanısı Olan-Olmayan Şizofreni Spektrum ve Sağlıklı Kontrol Gruplarının Duyu Profillerinin Karşılaştırılması	67
4.3. Agmatin Yolağı İlişkili Metabolitlerin Plazma Düzeylerinin Karşılaştırılması ve ROC Analizleri	69
4.3.1. Şizofreni Spektrum Hasta ve Sağlıklı Kontrol Gruplarında Agmatin Yolağı İlişkili Metabolitlerin Plazma Düzeylerinin Karşılaştırılması	69
4.3.2. Şizofreni Spektrum Hasta ve Sağlıklı Kontrol Gruplarında Agmatin Yolağı İlişkili Metabolitlerin Plazma Düzeylerini Ayırt Etmeye Yönelik ROC Analizi Bulguları	70
4.3.3. Şizofreni Spektrum Hasta ve Sağlıklı Kontrol Gruplarında Agmatin Yolağı İlişkili Metabolitlerin ROC Analiziyle Elde Edilen Kesme Değerleri Açısından Karşılaştırılması	70
4.3.4. İşitme Varsanısı Olan ve Olmayan Şizofreni Spektrum Gruplarında Agmatin Yolağı İlişkili Metabolitlerin Plazma Düzeylerinin Karşılaştırılması	71
4.3.5. İşitme Varsanısı Olan ve Olmayan Şizofreni Spektrum Gruplarında Agmatin Yolağı İlişkili Metabolitlerin Plazma Düzeylerini Ayırt Etmeye Yönelik ROC Analizi Bulguları	72
4.3.6. İşitme Varsanısı Olan ve Olmayan Şizofreni Spektrum Gruplarında Agmatin Yolağı İlişkili Metabolitlerin ROC Analiziyle Elde Edilen Kesme Değerleri Açısından Karşılaştırılması	73
4.3.7. İşitme Varsanısı Olan-Olmayan Şizofreni Spektrum ve Sağlıklı Kontrol Gruplarında Agmatin Yolağı İlişkili Metabolitlerin Plazma Düzeylerinin Karşılaştırılması	74
4.4. Korelasyon Analizleri	75
4.4.1. Şizofreni Spektrum Grubunda Sosyodemografik-Klinik Verilerin Korelasyon Bulguları	75
4.4.2. Şizofreni Spektrum Grubunda Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (PANSS) Puanlarının Korelasyon Bulguları	76
4.4.3. Şizofreni Spektrum Grubunda Stroop Testi Sonuçlarının Korelasyon Bulguları	77
4.4.4. Şizofreni Spektrum Grubunda Wisconsin Kart Eşleme Testi (WCST) Puanlarının Korelasyon Bulguları	78

4.4.5. Şizofreni Spektrum Grubunda Sayı Dizisi Öğrenme Testi (SDÖT) Puanlarının Korelasyon Bulguları.....	79
4.4.6. Şizofreni Spektrum Grubunda Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi (PUKİ) Puanlarının Korelasyon Bulguları	80
4.4.7. Şizofreni Spektrum Grubunda Adölesan/Yetişkin Duyu Profili Anketi (AYDPA) Puanlarının Korelasyon Bulguları	81
4.4.8. Şizofreni Spektrum Grubunda Agmatin Yolağı İlişkili Metabolitlerin Korelasyon Bulguları.....	81
4.5. Regresyon Analizleri.....	82
4.5.1. Şizofreni Spektrum veya Sağlıklı Kontrol Grubunda Olmayı Yordayan Faktörlere İlişkin Lojistik Regresyon Modeli.....	82
4.5.2. Şizofreni Spektrum veya Sağlıklı Kontrol Grubunda Olmayı Yordayan Agmatin Yolağı İlişkili Metabolitlerin ROC Analiziyle Elde Edilen Kesme Değerlerine İlişkin Lojistik Regresyon Analizi Bulguları	83
4.5.3. İşitme Varsanısı Olan veya Olmayan Şizofreni Spektrum Grubunda Olmayı Yordayan Faktörlere İlişkin Lojistik Regresyon Modeli.....	84
4.5.4. PANSS Toplam Puanını Yordayan Faktörlere İlişkin Lineer Regresyon Modeli.....	84
4.5.5. PANSS Pozitif Belirti Puanını Yordayan Faktörlere İlişkin Lineer Regresyon Modeli.....	85
5. TARTIŞMA	86
6. KISITLILIKLAR ve ÖNERİLER.....	108
7. KAYNAKLAR.....	110
EKLER.....	138

SİMGELER VE KISALTMALAR

AİR: Akustik irkilme refleksi

APA: Amerikan Psikiyatri Birliği (American Psychiatric Association)

AYDPA: Adölesan/Yetişkin Duyu Profili Anketi

CI: Güven Aralığı (Confidence Interval)

DSM: Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı

(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders)

EEG: Elektroensefalografi

ERP: Olaya İlişkin Potansiyeller (Event Related Potentials)

fMRI: Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme

(Functional Magnetic Resonance Imaging)

IR: Çeyrekler Açıklığı (Interquartile Range)

iNOS: İndüklenebilir nitrik oksit sentetaz

İV(-): İşitme varsanısı bulunmayan şizofreni spektrumu

İV(+): İşitme varsanısı bulunan şizofreni spektrumu

LR: Olabilirlik Oranları (Likelihood Ratio)

NADPH-d: Nicotinamide-adenine dinucleotide phosphate-diaphorase

NMDA: N-metil-D-aspartat

nNOS: Nöronal nitrik oksit sentetaz

NO: Nitrik oksit

NOS: Nitrik oksit sentetaz

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

PAUSS: PANSS Otizm Şiddet Skoru (PANSS-Autism-Severity-Score)

PB: Psikotik bozukluk

PS: Psikotik semptom

PSG: Polisomnografi

PUKİ: Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi

PY: Psikotik yaşantı

ROC: Receiver operating characteristic

S.S.: Standart sapma

SDKVF: Sosyodemografik ve Klinik Veri Formu

SDÖT: Sayı Dizisi Öğrenme Testi

SK: Sağlıklı Kontrol

ŞZS: Şizofreni Sepktrumu

TMS: Transkraniyal manyetik stimülasyon

TRN: Talamik retikuler nukleus

Vd: Ve diğerleri

WCST: Wisconsin Kart Eşleme Testi (Wisconsin Card Sorting Test)

ŞEKİLLER

Şekil 1.1. ve Şekil 2.2.2. Talamik retikuler nukleusun afferent ve efferent ilişkileri

Şekil 1.2. ve Şekil 2.6. Agmatin Yolağı İlişkili Metabolitler

Şekil 2.2.1. Talamik retikuler nukleusun anatomik lokalizasyonu

Şekil 4.1. Çalışma Örneklerinin Belirlenmesi

TABLÖLAR ve GRAFİKLER

Tablo 4.2.1.1. Şizofreni Spektrum Hasta ve Sağlıklı Kontrol Gruplarının Sosyodemografik Özelliklerinin Karşılaştırılması

Tablo 4.2.1.2. İşitme Varsanısı Olan-Olmayan Şizofreni Spektrum ve Sağlıklı Kontrol Gruplarının Sosyodemografik Verilerinin Karşılaştırılması

Tablo 4.2.2.1. Şizofreni Spektrum Hasta ve Sağlıklı Kontrol Gruplarının Psikiyatrik ve Tıbbi Öykü Bilgilerinin Karşılaştırılması

Tablo 4.2.2.2. İşitme Varsanısı Olan-Olmayan Şizofreni Spektrum ve Sağlıklı Kontrol Gruplarının Psikiyatrik ve Tıbbi Öykü Bilgilerinin Karşılaştırılması

Tablo 4.2.3.1. Şizofreni Spektrum Hasta ve Sağlıklı Kontrol Gruplarının Psikiyatrik ve Tıbbi Soygeçmiş Özelliklerinin Karşılaştırılması

Tablo 4.2.3.2. İşitme Varsanısı Olan-Olmayan Şizofreni Spektrum ve Sağlıklı Kontrol Gruplarının Psikiyatrik ve Tıbbi Soygeçmiş Özelliklerinin Karşılaştırılması

Tablo 4.2.4. İşitme Varsanısı Olan ve Olmayan Şizofreni Spektrum Hastalarının Psikotik Bozukluk Öykülerine Ait Özelliklerin Karşılaştırılması

Tablo 4.2.5. İşitme Varsanısı Olan ve Olmayan Şizofreni Spektrum Hastalarının Güncel Tedavilerinin Karşılaştırılması

Tablo 4.2.6. İşitme Varsanısı Olan ve Olmayan Şizofreni Spektrum Hastalarının PANSS Puanlarının Karşılaştırılması

Tablo 4.2.7.1. Şizofreni Spektrum Hasta ve Sağlıklı Kontrol Gruplarının Geçmiş ve Güncel Uyku Profillerinin Karşılaştırılması

Tablo 4.2.7.2. İşitme Varsanısı Olan-Olmayan Şizofreni Spektrum ve Sağlıklı Kontrol Gruplarının Geçmiş ve Güncel Uyku Profillerinin Karşılaştırılması

Tablo 4.2.8.1. Şizofreni Spektrum Hasta ve Sağlıklı Kontrol Gruplarının Stroop Testi Bulgularının Karşılaştırılması

Tablo 4.2.8.2. İşitme Varsanısı Olan-Olmayan Şizofreni Spektrum ve Sağlıklı Kontrol Gruplarının Stroop Testi Bulgularının Karşılaştırılması

Tablo 4.2.9.1. Şizofreni Spektrum Hasta ve Sağlıklı Kontrol Gruplarının Wisconsin Kart Eşleme Testi Bulgularının Karşılaştırılması

Tablo 4.2.9.2. İşitme Varsanısı Olan-Olmayan Şizofreni Spektrum ve Sağlıklı Kontrol Gruplarının Wisconsin Kart Eşleme Testi Bulgularının Karşılaştırılması

Tablo 4.2.10.1. Şizofreni Spektrum Hasta ve Sağlıklı Kontrol Gruplarının Sayı Dizisi Öğrenme Testi Puanlarının Karşılaştırılması

Tablo 4.2.10.2. İşitme Varsanısı Olan-Olmayan Şizofreni Spektrum ve Sağlıklı Kontrol Gruplarının Sayı Dizisi Öğrenme Testi Puanlarının Karşılaştırılması

Tablo 4.2.11.1. Şizofreni Spektrum Hasta ve Sağlıklı Kontrol Gruplarının Duyu Profillerinin Karşılaştırılması

Tablo 4.2.11.2. İşitme Varsanısı Olan-Olmayan Şizofreni Spektrum ve Sağlıklı Kontrol Gruplarının Duyu Profillerinin Karşılaştırılması

Tablo 4.3.1. Şizofreni Spektrum Hasta ve Sağlıklı Kontrol Gruplarında Agmatin Yolağı İlişkili Metabolitlerin Plazma Düzeylerinin Karşılaştırılması

Tablo 4.3.2. Şizofreni Spektrum Hasta ve Sağlıklı Kontrol Gruplarında Agmatin Yolağı İlişkili Metabolitlerin Plazma Düzeylerini Ayırt Etmeye Yönelik ROC Analizi Bulguları

Tablo 4.3.3. Şizofreni Spektrum Hasta ve Sağlıklı Kontrol Gruplarında Agmatin Yolağı İlişkili Metabolitlerin ROC Analiziyle Elde Edilen Kesme Değerleri Açısından Karşılaştırılması

Tablo 4.3.4. İşitme Varsanısı Olan-Olmayan Şizofreni Spektrum Gruplarının Agmatin Yolağı İlişkili Metabolitler Açısından Karşılaştırılması

Tablo 4.3.5. İşitme Varsanısı Olan-Olmayan Şizofreni Spektrum Gruplarında Agmatin Yolağı İlişkili Metabolitlerin Plazma Düzeylerini Ayırt Etmeye Yönelik ROC Analizi Bulguları

Tablo 4.3.6. İşitme Varsanısı Olan-Olmayan Şizofreni Spektrum Gruplarının Agmatin Yolağı İlişkili Metabolitlerin ROC Analiziyle Elde Edilen Kesme Değerleri Açısından Karşılaştırılması

Tablo 4.3.7. İşitme Varsanısı Olan-Olmayan Şizofreni Spektrum ve Sağlıklı Kontrol Gruplarının Agmatin Yolağı İlişkili Metabolitler Açısından Karşılaştırılması

Tablo 4.4.5. Şizofreni Spektrum Grubunda SDÖT ve WCST Bulgularının; Yaş, Eğitim, Psikiyatrik Yatış Süresi, Toplam Hastalık Süresi ve Özkıyım Girişim Sayısı ile Korelasyonu

Tablo 4.5.1. Şizofreni Spektrum veya Sağlıklı Kontrol Grubunda Olmayı Yordayan Faktörlere İlişkin Lojistik Regresyon Modeli

Tablo 4.5.2. Şizofreni Spektrum veya Sağlıklı Kontrol Grubunda Olmayı Yordayan Agmatin Yolağı İlişkili Metabolitlerin ROC Analiziyle Elde Edilen Kesme Değerlerine İlişkin Lojistik Regresyon Analizi Bulguları

Tablo 4.5.3. İşitme Varsanısı Olan veya Olmayan Şizofreni Spektrum Grubunda Olmayı Yordayan Faktörlere İlişkin Lojistik Regresyon Modeli

Tablo 4.5.4. PANSS Toplam Puanını Yordayan Faktörlere İlişkin Lineer Regresyon Modeli

Tablo 4.5.5. PANSS Pozitif Belirti Puanını Yordayan Faktörlere İlişkin Lineer Regresyon Modeli

Grafik 4.3.7.1. Agmatinaz enzimi ve ürünlerinin SK, İV(-) ve İV(+) gruplarında dağılımı

Grafik 4.3.7.2. Nitrik oksit sentetaz enzim ürünlerinin SK, İV(-) ve İV(+) gruplarında dağılımı

ÖZET

İşitme Varsanısı Olan-Olmayan Şizofreni Spektrum Hastaları ve Sağlıklı Erişkinlerde; Agmatin Yolağı Metabolitleri ile Nörobiliş, Uyku Ve Duyu Profillerinin İlişkisi

Giriş ve Amaç: Şizofreni dünya nüfusunun yaklaşık %1’inde tanısı konan kronik seyirli ruhsal bir bozukluktur. Günümüzde şizofreni tanısı; psikotik belirtilerin belirleyici olduğu ancak bilişsel yetersizlikler, otistik örüntüler, uyku bozuklukları ve nevrotik özellikler gibi non-psikotik belirtilerin de sıklıkla eşlik ettiği klinik tablolar için konmakta ve tek bir hastalığı ifade etmekten çok, heterojen bir klinik sendromu tariflemekte kullanılmaktadır. Sanrı, varsanı, düşünce dağınıklığı gibi psikotik bileşenler ile; duyuşal işleme bozuklukları, uyku problemleri, bilişsel yetersizlikler gibi non-psikotik belirti ve bulguların, şizofreni spektrumundaki (ŞZS) bir dizi etiyopatogenetik mekanizmanın ortak sonucu olması olasıdır. Ortak nörobiyolojik patogenezdten sorumlu olması olası yapılardan biri, fizyolojik koşullarda talamus üzerinde GABAerjik inhibisyon sağlayan talamik retikuler nukleustur (TRN). TRN’nin talamokortikal ve kortikotalamik yolaklar ile beyin sapı retikuler formasyon ve bazal ön beyinden aldığı afferent girdiler göz önünde bulundurulduğunda; ŞZS olgularında işitme varsanıları, duyuşal işleme/kapılanma bozuklukları, uyku problemleri ve bilişsel yetersizliklerin birbiriyle ilişkili olması olasıdır. Bu patolojilerin gelişiminde TRN’nin önemli rolü olduğuna dair bildirimler literatürde mevcuttur. Şizofreni kliniğinden sorumlu tutulan etiyopatogenetik mekanizmalardan bir diğeri, hastalardaki oksidatif stres yüküdür. Gerçekleştirilen pek çok çalışmada, bir prooksidan olan nitrik oksitin (NO) plazma düzeyi şizofreni olgularında artmış düzeyde bulunmuştur. NO üretiminden sorumlu olan nitrik oksit sentetaz (NOS) enzimi aynı zamanda sitrulin üretimine de yol açmaktadır. NO sentezi uzun dönem potansiyalizasyon ve sinaptik plastisite ile ilişkilidir ve NO’nun, şizofreni hastalarında prodromal dönemden itibaren görülen yetersiz nörobiliş ve uyku profillerini iyileştirici etkisi bilinmektedir. Ancak NO’nun aşırı sentezi; oksidatif streste, glutamat üretiminde ve psikoz eğiliminde artışa yol açmaktadır. NOS enzimi üzerinde inhibitör kontrol sağlayan bileşikler ise, agmatin ve ana metaboliti olan putresindir. Agmatin metabolitleri olan putresin, spermin ve spermidin; üretimini inhibe ettikleri NO’nun aksine antioksidan özelliktedir ve nörotoksisite riskini azaltmaktadırlar. Ancak, agmatin ve putresin, N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörünü

de bloke edici özelliğe sahiptir; buna bağlı olarak bir yandan nöroproteksiyon sağlarken, bir yandan da şizofreni spektrumundaki semptomlarla ve nörobilişle ilişkili olabilecekleri hipotezi ortaya çıkmıştır. Literatürde ŞZS ve sağlıklı kontrol (SK) gruplarında plazma agmatin metabolitlerini (putresin, spermidin ve spermin) ve NOS ürünlerini (NO ve sitrulin) birlikte ele alan ve bu metabolitlerin, nörobilişsel işlevler, işitme varsanıları, uyku ve duyu profilleri ile ilişkisini inceleyen bir çalışmaya rastlanmamıştır. Biz bu çalışmada; plazma agmatinaz, putresin, spermidin, spermin, NO ve sitrulin düzeyleri ile işitme varsanıları, duyu profili anormallikleri, nörobiliş yetersizlikleri ve uyku bozuklukları ilişkisini araştırmayı amaçladık ve şu hipotezleri değerlendirdik:

1. ŞZS hasta gruplarında plazma NO düzeyi sağlıklı kontrollerden yüksek olacaktır.
2. Agmatinaz enzimi ve ürünleri (putresin, spermin, spermidin) ile NOS enzimi ürünlerinin (NO ve sitrulin) plazma düzeyleri; işitme varsanlı ŞZS (İV+), işitme varsansız ŞZS (İV-) ve SK grupları arasında farklılık gösterecektir.
3. Agmatinaz, putresin, spermidin, spermin, NO ve sitrulinin plazma düzeyleri; nörobiliş, uyku ve duyu profili bozulmaları ile ilişkili olacaktır.

Yöntem ve Gereçler: Yaş, cinsiyet ve eğitim durumu açısından eşleştirilmiş 29 İV(+) olgusu, 27 İV(-) olgusu ve 25 SK'de sosyodemografik veriler, nörobiliş (yürütücü işlevler Wisconsin Kart Eşleme Testi (WCST) ile, dikkat işlevi Stroop Testi ile, işlem belleği Sayı Dizisi Öğrenme Testi (SDÖT) ile), uyku profili (Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi (PUKİ) ile) ve duyu profili (Adölesan/Yetişkin Duyu Profili Anketi-AYDPA ile) değerlendirilmiştir. Hasta gruplarında klorpromazin eşdeğer dozları eşitlenmiş ve belirti şiddeti Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (PANSS) ile değerlendirilmiştir. Agmatinaz, putresin, spermin, spermidin, nitrik oksit ve sitrulinin plazma düzeyleri için kan tetkikinden elde edilen numuneler ELISA kitleri ile çalışılmıştır. Üç grup arasında karşılaştırmalar veriler normal dağıldığında one way ANOVA, dağılmadığında Kruskal Wallis ANOVA ile yapılmıştır. İki grup arasındaki karşılaştırmalar veriler normal dağıldığında student t testi, dağılmadığında Mann Whitney U testi ile gerçekleştirilmiştir. İki grup arasında sürekli değişkenleri ayırt etmeye yönelik receiver operating characteristic (ROC) analizi yapılmış, kesme değerleri Youden İndeksi ile belirlenmiştir. Klinik değişkenler için korelasyonlar normal dağılım kriterlerine göre Pearson

ya da Spearman korelasyon analizleri ile incelenmiş, lojistik ve lineer regresyon analizleri uygulanmıştır.

Bulgular: ŞZS hastalarında duyu profili anormallikleri ve NO'nun plazma düzeyi sağlıklı kontrollerden anlamlı yüksek bulunmuş; ancak, İV(+) ve İV(-) grupları arasında fark göstermemiştir. İV(+) hastalarında İV(-) hastalarına kıyasla; plazmada antioksidan özellikli poliamin düzeyleri, WCST performans yetersizlikleri, geçmiş ve güncel uyku bozuklukları, pozitif belirti şiddeti ve sanrı-varsanı sayısı anlamlı yüksek saptanmış, plazma sitrulin düzeyi ve özkıyım girişim sayısı ise anlamlı düşük bulunmuştur. Şizofreni spektrumunda yer almanın en güçlü yordayıcıları plazma NO düzeyi, plazma spermin düzeyi, AYDPA düşük kayıt puanı ve WCST toplam doğru sayısıdır. İşitme varsanısı olan ve olmayan hastaların ayrımında en güçlü yordayıcılar ise WCST toplam doğru sayısı ve PUKİ toplam puanı olmuştur. Şizofreni spektrumundaki nörobilişsel yetersizlikler; AYDPA duyu hassasiyet puanı ile pozitif bir ilişki, özkıyım girişimleri ile yüksek düzeyde negatif bir ilişki göstermiştir. Düşük WCST performansı ve yüksek PUKİ skorları; antioksidan özellikli poliaminlerin plazma düzeyi ile pozitif bir ilişki, plazma sitrulin düzeyi ile negatif bir ilişki göstermiştir.

Tartışma: NO'nun ŞZS hastalarının genelinde SK grubuna göre artmış olması, bu hastalarda daha yüksek saptadığımız nörobiliş ve uyku problemleri üzerinde NO'nun nöroprotektif ve iyileştirici etkilere sahip olmasıyla açıklanabileceği gibi; santral sinir sisteminde sürekli yüksek düzeyde NO olması oksidatif stresi artırabilir, aşağı yönde glutamaterjik artışa ve psikoz eğilimine neden olabilir. Dolayısıyla ŞZS hastalarında yüksek saptadığımız NO, şizofrenideki nörodejeneratif süreçle de ilişkili olabilir. Nitekim çalışmamızda plazma NO düzeyi, PANSS negatif belirti puanı ile pozitif korelasyon göstermiştir. Yürütücü işlevlerin, geçmiş ve güncel uyku profillerinin, pozitif belirti şiddetinin ve sanrı-varsanı sayısının İV(+) grubunda en kötü, İV(-) grubunda arada, SK grubunda ise en iyi olacak şekilde sıralanmış olması; şizofreni spektrumunda pozitif belirti şiddeti ve sanrı-varsanı sayısının yanı sıra yürütücü işlev yetersizliği ve uyku bozukluklarının da işitme varsanıları ile ilişkili olduğunu göstermektedir. ŞZS grubunun genelinde azalmış saptadığımız antioksidan özellikli poliaminler ise, gruplarda İV(-)<İV(+)<SK olacak şekilde sıralanmıştır. Bu da, pozitif belirti şiddetinin, sanrı-varsanı sayısının, yürütücü işlev yetersizliğinin ve uyku problemlerinin daha fazla olduğu işitme

varsanlı ŞZS hastalarında, antioksidan özellikli poliaminlerin bir koruyucu/telafi edici mekanizma olarak artışa geçtiği düşündürebilir. Nitekim çalışmamızda yürütücü işlev yetersizliği ve uyku kalitesindeki bozulmalar; antioksidan özellikli poliaminlerin plazma düzeyi ile pozitif bir ilişki göstermiştir. Plazma sütrulin düzeyi ise İV(+) grubunda İV(-) grubundan anlamlı düşük bulunmuştur. Bu sonucun en olası nedeni, İV(+) grubunda daha yüksek saptanan poliaminlerin öncülü olan agmatin ve putresinin, sitrulin üretiminden sorumlu NOS enzimini inhibe edici özelliğidir. Şizofreni spektrumunda yüksek saptadığımız nörobilişsel yetersizliklerin; AYDPA duyuusal hassasiyet puanı ile pozitif bir ilişki, özkıyım girişimleri ile yüksek düzeyde negatif bir ilişki göstermiş olması da bu çalışmanın önemli sonuçları arasındadır.

Sonuç: Şizofreni spektrum hastalarında nörobilişsel kapasite, uyku bozuklukları, agmatin yolağı ilişkili metabolitler, duyu profili anormallikleri ve psikotik yaşantılar arasında ilişki bulunmaktadır. Bu parametrelerin prodromal dönemden itibaren boylamsal takibi; birbiriyle ilişkili olduğunu gösterdiğimiz bu parametrelerin neden-sonuç ilişkisini ortaya koymak açısından yol gösterici olacaktır. Bunun yanı sıra; elektroensefalografi, olaya ilişkin potansiyeller, transkranial manyetik stimülasyon ve fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme gibi nörogörüntüleme ve nörostimülasyon yöntemlerinden yararlanmak da gelecekteki çalışmalar için katkı sağlayıcı olacaktır.

Anahtar Kelimeler: Agmatin, bilişsel, duyuusal, şizofreni, uyku, varsanı

ABSTRACT

Relationship between Agmatine Pathway Metabolites and Neurocognition, Sleep and Sensory Profiles in Schizophrenia Spectrum Patients with and without Auditory Hallucinations and Healthy Adults

Introduction and Objective: Schizophrenia is a chronic mental disorder diagnosed in approximately 1% of the world population. Today, the diagnosis of schizophrenia is made for clinical conditions in which psychotic symptoms are decisive but also non-psychotic symptoms such as cognitive deficiencies, autistic patterns, sleep disorders and neurotic features are frequently accompanied, and is used to describe a heterogeneous clinical syndrome rather than a single disease. It is possible that psychotic components such as delusions, hallucinations, thought disorganization, and non-psychotic symptoms and findings such as sensory processing disorders, sleep problems and cognitive deficiencies are the common result of a series of etiopathogenetic mechanisms in the schizophrenia spectrum. One of the structures that is likely responsible for the common neurobiological pathogenesis is the thalamic reticular nucleus (TRN), which provides GABAergic inhibition on the thalamus under physiological conditions. Considering the afferent inputs that TRN receives from the thalamocortical and corticothalamic pathways, the brainstem reticular formation and the basal forebrain; auditory hallucinations, sensory processing/gating disorders, sleep problems and cognitive deficits in schizophrenia spectrum cases are likely to be related to each other. There are reports in the literature that TRN has an important role in the development of these pathologies. Another etiopathogenetic mechanism held responsible for the schizophrenia clinic is the oxidative stress load in patients. In many studies, the plasma level of nitric oxide (NO), a prooxidant, has been found to be increased in schizophrenia cases. The nitric oxide synthase (NOS) enzyme, which is responsible for NO production, also leads to citrulline production. NO synthesis is associated with long-term potentiation and synaptic plasticity, and it is known that NO has an improving effect on inadequate neurocognition and sleep profiles observed in schizophrenia patients since the prodromal period onwards. However, excessive synthesis of NO leads to an increase in oxidative stress, glutamate production and a tendency towards psychosis. Compounds that provide inhibitory control over the NOS enzyme are agmatine and its main metabolite, putrescine. Putrescine, spermine and spermidine, which are metabolites of agmatine, have

antioxidant properties, unlike NO of which they inhibit, and reduce the risk of neurotoxicity. However, agmatine and putrescine also have N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor blocking properties; so, while providing neuroprotection on one hand, on the other hand they may be related to symptoms in the schizophrenia spectrum and neurocognition. However, no study has been found in the literature that has examined plasma agmatine metabolites (putrescine, spermidine and spermine) and NOS products (NO and citrulline) together in the schizophrenia spectrum and healthy control (HC) groups and examined the relationship between these metabolites and neurocognitive functions, auditory hallucinations, sleep and sensory profiles. In this study, we aimed to investigate the relationship between plasma agmatinase, putrescine, spermidine, spermine, NO and citrulline levels and auditory hallucinations, sensory profile abnormalities, neurocognitive deficits and sleep disorders and evaluated the following hypotheses:

1. Plasma levels of NO in the schizophrenia spectrum patients will be higher than healthy controls.

2. Plasma levels of the agmatinase enzyme and its products (putrescine, spermine, spermidine) and the NOS enzyme products (NO and citrulline) will be different in schizophrenia spectrum patients with auditory hallucinations (AH+) and without auditory hallucinations (AH-) and healthy controls.

3. Plasma levels of agmatinase, putrescine, spermidine, spermine, NO and citrulline will be associated with neurocognition, sleep and sensory profile impairments.

Materials and Methods: Sociodemographic data, neurocognition (executive functions via Wisconsin Card Sorting Test (WCST), attention functions via Stroop Test, working memory via Digit Span Learning Test), sleep profile (via Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI)) and sensory profile (via Adolescent/Adult Sensory Profile Questionnaire-AASP) were evaluated in 29 IV(+) cases, 27 IV(-) cases and 25 HC matched for age, gender and education status. Chlorpromazine equivalent doses were matched in the patient groups and symptom severity was assessed with Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS). Samples obtained from blood were examined for plasma levels of agmatinase, putrescine, spermine, spermidine, nitric oxide and citrulline via ELISA kits. Comparisons between three groups were made with one way ANOVA when data were normally distributed, and with Kruskal Wallis ANOVA when

not distributed normally. Comparisons between two groups were made with student t test when data were normally distributed, and with Mann Whitney U test when not distributed normally. Receiver operating characteristic (ROC) analysis was performed to distinguish continuous variables between two groups, and cut-off values were determined with Youden Index. Correlations for clinical variables were examined with Pearson or Spearman correlation analyses according to normal distribution criteria, and logistic and linear regression analyses were applied.

Results: Sensory profile abnormalities and plasma NO levels were found to be significantly higher in schizophrenia spectrum patients than in HC; however, there was no difference between AH(+) and AH(-) groups. Plasma antioxidant polyamine levels, WCST performance deficiencies, past and current sleep disorders, positive symptom severity and delusion-hallucination count were found to be significantly higher in AH(+) patients compared to AH(-) patients, while plasma citrulline level and suicide attempt count were found to be significantly lower. The strongest predictors of being in the schizophrenia spectrum were plasma NO level, plasma spermine level, AASP-low recording score and WCST total correct score. The strongest predictors in distinguishing patients with and without auditory hallucinations were WCST total correct number and PSQI total score. Neurocognitive deficits in the schizophrenia spectrum showed a positive correlation with AASP-sensory sensitivity score and a highly negative correlation with suicide attempts. Low WCST performance and high PSQI scores; showed a positive correlation with plasma levels of antioxidant polyamines and a negative correlation with plasma citrulline levels.

Discussion: The higher NO was levels in schizophrenia spectrum patients compared to the HC group could be explained by the neuroprotective and healing effects of NO on neurocognition and sleep problems which were higher in the patient group ; however, a continuous high level of NO in the central nervous system could increase oxidative stress, cause downstream glutamatergic increase and psychosis tendency as well. Therefore, the high NO that we found in the schizophrenia spectrum patients can also be related to the neurodegenerative process in schizophrenia. Indeed, in our study, plasma NO level showed a positive correlation with the PANSS negative symptom score. The fact that executive functions, past and current sleep

profiles, positive symptom severity and number of delusions-hallucinations were ranked as worst in the AH(+) group, intermediate in the AH(-) group and best in the HC group indicates that executive function deficiency and sleep disorders, as well as positive symptom severity and number of delusions-hallucinations in the schizophrenia spectrum, are also associated with auditory hallucinations. Antioxidant polyamines, which we found to be decreased in the overall schizophrenia spectrum group, were ranked as AH(-)<AH(+)<HC in the groups. This may suggest that in schizophrenia spectrum patients with auditory hallucinations, where the severity of positive symptoms, the number of delusions-hallucinations, executive function deficiency and sleep problems were higher, antioxidant polyamines might have increased as a protective/compensatory mechanism. Indeed, in our study, executive function deficiency and deterioration in sleep quality showed a positive correlation with the plasma level of antioxidant polyamines. Plasma citrulline level was found to be significantly lower in the AH(+) group than in the AH(-) group. The most probable reason for this result is that agmatine and putrescine, which are precursors of polyamines and found at higher levels in the AH(+) group, have the inhibitory properties of the NOS enzyme responsible for citrulline production. Another important result of this study is that the neurocognitive deficits which was higher in the schizophrenia spectrum showed a positive correlation with the AASP-sensory sensitivity score and a high negative correlation with suicide attempts.

Conclusion: There is a relationship between neurocognitive capacity, sleep disorders, agmatine pathway-related metabolites, sensory profile abnormalities and psychotic experiences in schizophrenia spectrum patients. Longitudinal monitoring of these parameters since the prodromal period will be guiding in terms of revealing the cause-effect relationship of these parameters that we have shown to be related to each other. In addition, utilizing neuroimaging and neurostimulation methods such as electroencephalography, event related potentials, transcranial magnetic stimulation and functional magnetic resonance imaging will also contribute to future studies.

Keywords: Agmatine, cognitive, hallucination, schizophrenia, sensory, sleep

1. GİRİŞ ve AMAÇ

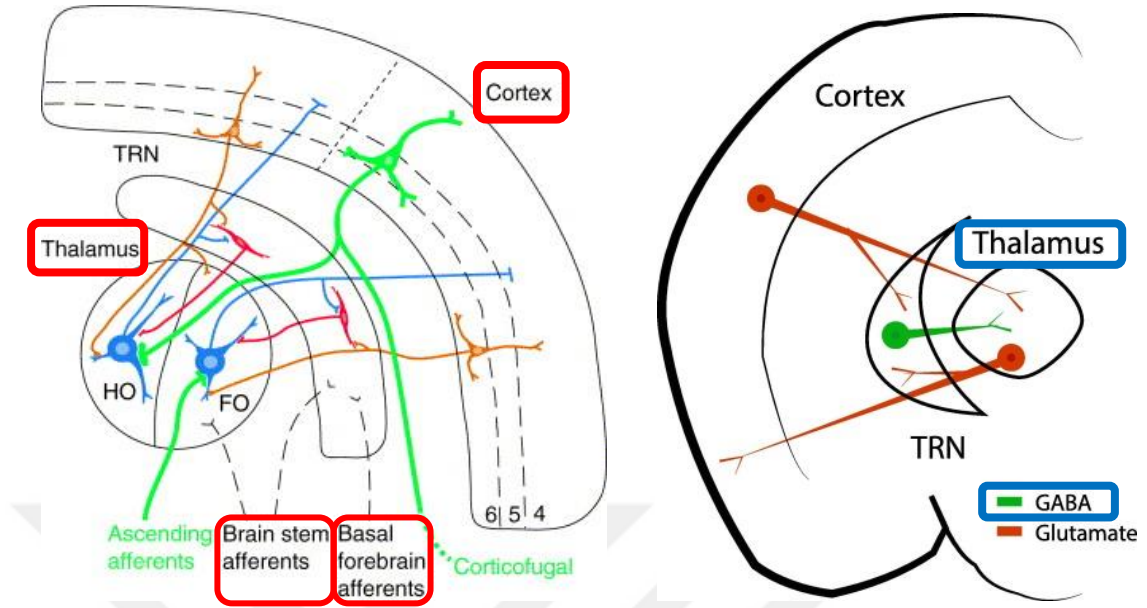
Şizofreni, Türkiye nüfusunun yaklaşık %0,8'inde, dünya nüfusunun ise yaklaşık %1'inde tanısı konan; çalışabilirlik, bağımsız yaşayabilirlik ve sosyal ilişki yetilerinde yüksek düzeyde bozulmaya neden olan, kronik seyirli ruhsal bir bozukluktur (Esen-Danacı vd., 2021; Joyce ve Roiser, 2007). Şizofrenide genellikle geç ergenlik/erken erişkinlik çağında prezente olan psikotik belirtiler; Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı-5'te (DSM-5) 'sanrılar', 'varsanılar', 'konuşma dağınıklığı', 'anormal davranışlar' ve 'negatif belirtiler' olmak üzere 5 ana bileşende toplanmıştır. Şizofreni tanısı; bu 5 ana bileşenden en az 2 tanesinin varlığı ve bunlardan en az birinin "sanrılar", "varsanılar" ve "konuşma dağınıklığı" bileşenlerinden biri olması şartına bağlanmıştır. Bu belirtilerin sosyal işlevselliği bozacak şekilde en az 6 ay sürmesi de DSM-5'te önemsenmiştir (APA, 2013).

Şizofreni tanısı koymada DSM-5'in getirdiği en önemli yeniliklerden biri, non-psikotik belirtilerin de tanıda kullanılmasına imkan tanıyacak boyutsal yaklaşımdır. Bu bağlamda DSM-5, psikotik bileşenler dışında bilişsel belirtilere ve depresyon/mani gibi afektif boyutlara da önem vermektedir (APA, 2013). Günümüzde şizofreni tanısı; psikotik belirtilerin belirleyici olduğu ancak bilişsel yetersizlikler, otistik örüntüler, uyku bozuklukları ve nevrotik özellikler gibi non-psikotik belirtilerin de sıklıkla eşlik ettiği klinik tablolar için konmakta ve tek bir hastalığı ifade etmekten çok, heterojen bir klinik sendromu tariflemekte kullanılmaktadır. Ancak bugün gelinen noktada, şizofreni etiyopatogeneze dair bilgilerde; tanı ve tedavide değişiklik yaratacak ilerlemelerin sağlanamadığı belirtilmektedir (Esen-Danacı vd., 2021). Bunun olası nedenlerinden biri; şizofreni ve diğer psikotik bozuklukların mevcut nozolojisinin, etiyopatogenetik mekanizmaların keşfi için yeterli bir şablon sunmaktan uzak olmasıdır.

Şizofreni hastalarında bilişsel yetersizliklerin, duyuşsal işleme kusurlarının ve uyku problemlerinin prodromal dönemden itibaren bulunduğu; ilaç

etkilerinden ve hastalığın primer etkilerinden bağımsız olarak hastalığın seyri boyunca devam ettiği belirtilmektedir (Esen-Danacı vd., 2021; Green vd., 2004; Heinrichs ve Zakzanis, 1998; Keshavan vd., 2004; Lunsford-Avery ve Mittal, 2013; Yung ve McGorry, 1996). Sanrı, varsanı, düşünce dağınıklığı gibi psikotik bileşenler ile; duyuşal işleme bozuklukları, uyku problemleri, bilişsel yetersizlikler gibi non-psikotik belirti ve bulguların, şizofreni spektrumundaki (ŞZS) bir dizi etiyopatogenetik mekanizmanın ortak sonucu olması olasıdır.

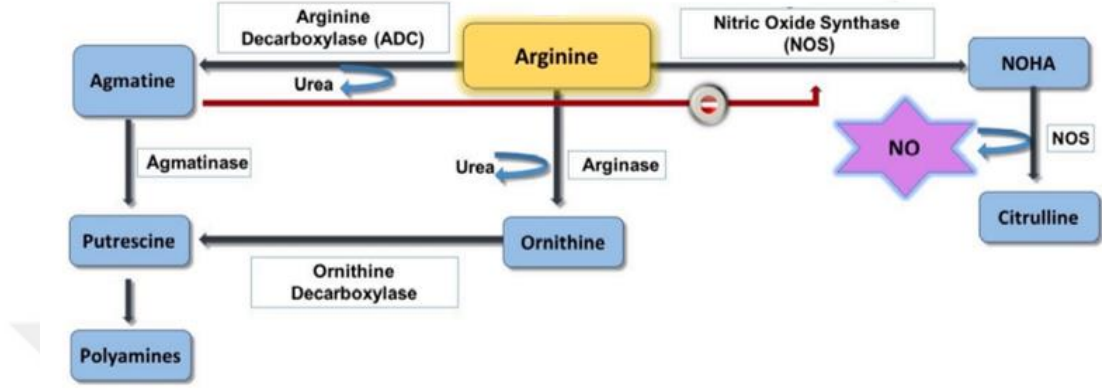
Ortak nörobiyolojik patogeneze sorumlu olması olası yapılardan biri, GABAerjik bir nöron kümesi olan talamik retiküler nukleus'tur (Guillery ve Harting, 2003). Talamik retiküler nukleusun (TRN) fizyolojik inhibitör kontrolü altında, hem dış işitsel uyarıların talamustan primer işitme korteksine taşındığı talamokortikal yollar, hem de primer işitme korteksinde oluşan iç işitsel girdilerin talamusa taşındığı kortikotalamik yollar bulunmaktadır. İşitme varsanıların, TRN'nin bu iki yolk arasında ayırım yapabilme yeteneğinde bir bozulma sonucu geliştiğı düşünölmektedir (Hugdahl, 2009). TRN'nin fizyolojik inhibisyon görevini yerine getirememesinin sonuçlarından biri de; akustik irkilme refleksinin ön uyarı aracılı inhibe edilememesidir (You vd., 2021) ve bu durumun şizofrenideki duyuşal kapılanma sorununu yansıttığı düşünölmektedir (Uzbay, 2009). Aynı zamanda beyin sapındaki retiküler formasyondan afferent girdiler alan TRN'nin, uyku bozuklukları gelişimindeki rolünü ortaya koyan çok sayıda bildirim de literatürde mevcuttur (Akıncı vd., 2021). Bazal ön beyinden aldığı afferent girdileri ve talamus üzerindeki GABAerjik inhibisyon işlevi göz önünde bulundurulduğunda; ŞZS olgularında işitme varsanıların, duyuşal işleme/kapılanma bozukluğunun ve uyku problemlerinin gelişimini açıklayabilen bir TRN defektinin; hastalardaki bilişsel yetersizliklerle ilişkili olması da olasıdır (Young ve Wimmer, 2017). Dikkat işlevleri ve odaklanma üzerinde TRN'nin rolünü bildiren çalışmalar mevcuttur (Ferrarelli ve Tononi; 2011; You vd., 2021; Young ve Wimmer, 2017).



Şekil 1.1. Talamik retiküler nukleusun (TRN) afferent ve efferent ilişkileri

Şizofreni olgularında, klinik prezentasyonlardan sorumlu tutulan etiopatogenetik mekanizmalardan bir diğeri hastalardaki oksidatif stres yüküdür. Gerçekleştirilen pek çok çalışmada, bir prooksidan olan nitrik oksitin (NO) plazma düzeyi şizofreni olgularında artmış düzeyde bulunmuştur (Akyol vd., 2002; Gonzalez-Lienres vd., 2014; Yılmaz vd., 2007). Nitrik oksit üretiminden sorumlu olan nitrik oksit sentetaz (NOS) enzimi, aynı zamanda sitrulin üretimine de yol açmaktadır. Bu enzim üzerinde inhibitör kontrol sağlayan bileşikler ise agmatin ve ana metaboliti olan putresindir. Bu iki metabolit, N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörünü de bloke edici özelliğe sahiptir; buna bağlı olarak bir yandan nöroproteksiyon sağlarken, bir yandan da şizofreni spektrumundaki semptomlarla ilişkili olabilecekleri hipotezi ortaya çıkmıştır (Uzbay vd., 2009; Uzbay vd., 2013). Agmatin metabolitleri olan putresin, spermin ve spermidin; üretimini inhibe ettikleri NO'nun aksine antioksidan özelliktedir ve oksidatif strese yol açan serbest radikalleri bağlayarak nörotoksosite riskini azaltmaktadırlar (Limon vd., 2016; Wu vd., 2017). Öte yandan hem prooksidan

özellikli NO, hem de antioksidan özellikli poliaminler nörobilişsel işlevlerle yakından ilişkilidir.



Şekil 1.2. Agmatin yolağı ilişkili metabolitler

Şizofreni spektrumunun işitme varsanısına sahip olan (İV+) ve olmayan (İV-) özgül gruplarında ve sağlıklı kontrollerde (SK); agmatin metabolitlerinin (putresin, spermidin ve spermin) ve NOS ürünlerinin (NO ve sitrulin) plazma düzeyleri ile TRN kusurları kaynaklı ortak bir nörobiyolojik patogeneze köken alıyor olması olası nörobiliş, uyku ve duyu profili anormalliklerinin birlikte karşılaştırıldığı bir çalışmaya literatürde rastlanmamıştır. Bu araştırmayı gerçekleştirmek amacıyla aşağıdaki hipotezler kurulmuştur:

1. Nörobiliş, uyku ve duyu profili bozulmaları; İV(+) grubunda en yüksek, SK grubunda en düşük, İV(-) grubunda ise İV(+) ve SK grupları arasında olacak şekilde sıralanacaktır.
2. ŞZS hasta gruplarında plazma NO düzeyi sağlıklı kontrollerden yüksek olacaktır.
3. Agmatinaz enzimi ve ürünlerinin (putresin, spermin, spermidin) plazma düzeyleri İV(+) grubunda; NOS enzimi ürünlerinin (NO ve sitrulin) plazma düzeyleri ise İV(-) grubunda daha yüksek olacaktır.

4. Agmatinaz, putresin, spermidin, spermin, NO ve sitrulinin plazma düzeyleri; nörobiliş, uyku ve duyu profili bozulmaları ile ilişkili olacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. ŞİZOFRENİ SPEKTRUMU VE DİĞER PSİKOTİK BOZUKLUKLAR

2.1.1. Tanım

Yunanca ‘ruh’ anlamına gelen ‘psyche’ ve ‘anormallik’ anlamına gelen ‘osis’ kelimelerinden oluşan ‘psikoz’ kavramı, 180 yıllık bir klinik kullanım geçmişine sahiptir. Günümüzde psikoz terimi, nozolojik bir antite olmaktan ziyade, çeşitli psikotik semptomların kombinasyonlarından meydana gelen klinik tabloları ifade etmek amacıyla kullanılmaktadır. (Gaebel ve Zielasek 2022).

Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı-5’te (DSM-5) ‘psikoz’ kavramı için bir sözlük tanımlaması yapılmamış; “psikotik özellikler” ise ‘sanrılar’, ‘varsanılar’, ‘düşünce dağınıklığı’, ‘davranış anomalileri’, ‘negatif belirtiler’ olmak üzere 5 ana bileşende toplanmıştır. DSM-5’e göre primer psikotik bozukluklar şunlardır: Kısa psikotik bozukluk, şizofreniform bozukluk, şizofreni, şizoafektif bozukluk, sanrılı bozukluk, maddeye/ilaca bağlı psikotik bozukluk, başka bir tıbbi duruma bağlı psikotik bozukluk, başka bir tıbbi duruma bağlı katatonik bozukluk, başka bir ruhsal bozukluğa eşlik eden katatoni. Primer psikotik bozukluklar dışındaki başka bazı ruhsal bozukluklarda da psikotik özellikler bir komponent ya da komplikasyon olarak ortaya çıkabilmektedir. DSM-5’e göre psikozun ‘bir semptom olarak’ olarak ortaya çıkabildiği bozukluklar şunlardır: Majör depresyon, bipolar bozukluk, deliryum, demans, borderline kişilik bozukluğu, şizoid kişilik bozukluğu, şizotipal kişilik bozukluğu (APA, 2013). Bunların dışında; travma sonrası stres bozukluğu, otizm spektrum bozukluğu, entelektüel yeti eksikliği, disosiyatif kimlik

bozukluğu gibi bozukluklarda da ruhsal komplikasyon olarak psikotik özellikler sıklıkla gelişebilmektedir.

2.1.2. Tarihçe

Alman ruh hekimi Kraepelin, 1899'da psikiyatrik bozuklukları prognozlarına göre “yıkım gösterenler” ve “yıkım göstermeyenler” olarak sınıflandırmıştır. Kraepelin'in “dementia praecox” (erken bunama) adını verdiği “yıkım gösterenler” grubundaki klinik tabloların ortak özellikleri, başlangıç yaşlarının erken olması ve bilişsel-duygusal alanlarda tam bir yıkımla sonuçlanmalarıdır. Bu tablolarda sanrılar, varsanılar, düşünce yapısında bozulma, affekt küntlüğü, stereotipiler, negativizm, içgörü kaybı temel belirtilerdir. “Yıkım göstermeyen” psikiyatrik bozuklukları ise Kraepelin “manik-depresif psikoz” başlığı altında toplamıştır (Karakuş vd., 2017).

İsviçreli ruh hekimi Bleuler, prognostik özelliklerden ziyade belirti ve bulguları ön plana çıkarmıştır. “Düşünce yapılanması ve belirtilmesinde parçalanma” özelliğinin bu tablolar için patognomonik olduğunu düşünmüş ve 1911 yılında bu bozuklukların isminin “zihin yarılmaması” anlamına gelen “şizofreni” olmasını önermiştir. “Şizofreni” terimi günümüze dek geçerliliğini koruyagelmıştır. Bleuler; asosiasyonların gevşemesi (çağrışımların bozulması, yarılmaması) ile birlikte ‘affekt küntleşmesi’, ‘ambivalans’ ve ‘autizm’ özelliklerini de şizofreninin temel belirtileri olarak ortaya koymuş ve bunları “4A Belirtisi” başlığı altında toplamıştır. Bleuler'e göre sanrılar, varsanılar, katatoni ve motor belirtiler şizofreninin temel belirtileri değil, “eşlik eden” belirtileridir (Maes, M, 2023).

Alman psikiyatrist Karl Jaspers 1913'te yayımlanan kitabında psikopatolojik bulguların “en derinde olandan en yüzeyde olana doğru” hiyerarşik bir sıralanma içinde olduğunu belirtmiştir. Buna göre en derinde organik belirtiler bulunmakta, bunu yüzeye doğru psikotik, affektif ve nevrotik belirtiler izlemekte, en yüzeyde ise kişilik patolojileri yer almaktadır. Jaspers'e göre tanı koymada öncelik “en derinde olana”

verilmelidir (Stanghellini ve Fuchs, 2013). Bu anlayış, sonraları DSM’lerde kendini gösteren tanısal yaklaşımların da temelini oluşturmuştur.

Şizofreni tanısı koymada “sanrılar” ve “varsanılar”, 1930’lu yıllarda Alman psikiyatrist Kurt Schneider ile birlikte ön plana geçmiştir. Schnieder’e göre sanrı ve varsanılar pek çok psikiyatrik bozuklukta görülebilse de, “bizar” olanlar şizofreniye özgüdür. Schneider “düşünce çekilmesi/sokulması/yayınlanması (düşünce kontrol sanrıları)”, “hareket ve eylemin dışarıdan kontrol edilmesi (pasiflik sanrıları)” gibi bizar sanrıları ve “hastanın davranışları ile ilgili konuşan, yorum yapan sesler” şeklindeki varsanıları “şizofreninin birinci sıra belirtileri” olarak ortaya koymuştur (Malinowski vd., 2020).

Şizofreni tanısı koymada Schneider’in birinci sıra belirtileri Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı-3 (DSM-3) ve Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı-4’te (DSM-4) kendine önemli bir yer bulmuştur. 1987’de revize haliyle yayımlanan DSM-3’e göre Schneiderien belirtilerin olduğu akut bir dönemin varlığı ve 6 ay boyunca sürmesi şizofreni tanısı konmasında önemlidir. Organik nedenlerin ve duygudurum bozukluklarının dışlanması da DSM-3’te şizofreni tanısı konmasında önemsemiştir (APA, 1987). 2000 yılında revize haliyle yayımlanan DSM-4’te psikotik bozukluklar ile ilgili tanımlar “şizofreni ve diğer psikotik bozukluklar” başlığı altında ortaya konmuştur. DSM-4’te Schneider’in birinci sıra belirtilerine ve 6 ay koşuluna verilen önem devam etmiş, yanısıra “sosyal ve işlevsel bozulma” kriteri vurgulanmıştır (APA, 2000).

İlerleyen yıllarda gerçekleştirilen araştırmalar ile Schneider’in birinci sıra belirtilerinin şizofreniye özgü olmadığı sonucuna varılmış ve 2013’te yayımlanan DSM-5’te bu belirtilere verilen önem kaldırılmıştır. DSM-5’te psikotik bozukluklar ile ilgili tanımlar “Şizofreni Spektrumu ve Diğer Psikotik Bozukluklar” başlığı altında ortaya konmuş ve psikotik belirtiler “sanrılar”, varsanılar”, “konuşma dağınıklığı”, “anormal davranışlar” ve “negatif belirtiler” olmak üzere 5 ana bileşende toplanmıştır. DSM-5’e göre şizofreni tanısı koymada 5 ana bileşenden en az 2 tanesi bulunmalı,

bunlardan en az biri “sanrılar”, “varsanılar” ve “konuşma dağınıklığı” bileşenlerinden biri olmalıdır. Bu belirtilerin sosyal işlevselliği bozacak şekilde en az 6 ay sürmesi de DSM-5’te önemsenmiştir. Şizofreni tanısı koymada DSM-5’in getirdiği en önemli yeniliklerden biri de, psikotik bozuklukların değerlendirilmesinde non-psikotik belirtilerin de kullanılmasına imkan tanıyacak boyutsal yaklaşımdır. Bu bağlamda DSM-5 psikotik bozuklukların değerlendirilmesinde, psikotik bileşenler dışında bilişsel belirtilere ve depresyon/mani gibi afektif boyutlara da önem vermektedir (APA, 2013).

Günümüzde şizofreni tanısı, psikotik belirtilerin belirleyici olduğu ancak non-psikotik belirtilerin de sıklıkla eşlik edebildiği klinik prezentasyonlar için konmakta ve tek bir hastalığı ifade etmekten çok, heterojen bir klinik sendromu tariflemekte kullanılmaktadır. Ayrıca şizofreninin sadece beyinde değil, organizmanın tümünde patolojik bulgulara yol açabilen “nörogelişimsel bir bozukluk” olduğu vurgusu giderek ağırlık kazanmaktadır (Esen-Danacı vd., 2021).

2.1.3. Epidemiyoloji ve Sınıflandırma

Yaşamının bir döneminde psikotik yaşantı (PY) geliştiren bireylerin genel popülasyona yaklaşık oranının %8 olduğu belirtilmektedir. Bu bireylerin ‘dopaminerjik duyarlılaşmış’ kişiler olması olasıdır (van Os vd., 2009). PY geliştiren bireylerin yaklaşık %5’inde psikotik belirtiler eşik altı düzeyde kalırken, yaklaşık %3’ünde çevresel faktörlerin etkisiyle eşik üstü psikotik semptom (PS) halini almaktadır. PS’li bireylerin yaklaşık %1’i bipolar bozukluk, depresif bozukluk, deliryum, demans ve borderline, şizotipal, şizoid kişilik bozuklukları gibi “psikozun bir komponent olarak geliştiği” bozukluklardır. PS’li bireylerin yaklaşık %2’si ise “primer psikotik bozukluk” (PB) tanılıdır. Primer PB tanılı bireylerin yaklaşık yarısını (%1) şizofreni tanılı bireyler; diğer yarısını (yaklaşık %1) ise kısa psikotik bozukluk, şizofreniform bozukluk, şizoafektif bozukluk, sanrılı bozukluk, maddenin/ilacın yol

açtığı PB, tıbbi duruma bağlı PB gibi şizofreni dışı primer psikotik bozukluk tanıılı bireyler oluşturmaktadır. Şizofreninin yaşam boyu yaygınlığının her toplumda %1 olmayıp toplumdan topluma değişiklik gösterebildiği, Türkiye’de ise yaklaşık %0,8 civarında olduğu belirtilmektedir (Esen-Danacı vd., 2021).

DSM-5’e göre primer psikotik bozukluklar şunlardır:

- Kısa psikotik bozukluk
- Şizofreniform bozukluk
- Şizofreni
- Şizoafektif bozukluk
- Sanrılı bozukluk
- Maddenin/ilacın yol açtığı psikotik bozukluk
- Başka bir tıbbi duruma bağlı psikotik bozukluk
- Katatonik Bozukluk
- Tanımlanmış Diğer Şizofreni Spektrumu ve Psikozla Giden Diğer Psikotik Bozukluk
- Tanımlanmamış Şizofreni Spektrumu ve Psikozla Giden Diğer Psikotik Bozukluk

DSM-5’e göre psikotik belirtilerin ortaya çıkabildiği primer psikotik bozukluk dışı bozukluklar şunlardır:

- Psikozla gidebilen duygudurum bozuklukları
 - Depresif Bozukluk
 - Bipolar Bozukluk
- Psikozla gidebilen bilişsel bozukluklar
 - Deliryum
 - Demans
- Psikozla gidebilen kişilik bozuklukları

- Borderline kişilik bozukluğu
- Şizotipal kişilik bozukluğu
- Şizoid kişilik bozukluğu

DSM-5'te yer alan 'primer psikotik bozukluklar' ve 'psikotik belirtilerin ortaya çıkabildiği primer psikotik bozukluk dışı bozukluklar' dışında; travma sonrası stres bozukluğu, otizm spektrum bozukluğu, entelektüel yeti eksikliği, disosiyatif kimlik bozukluğu gibi bozukluklarda da ruhsal komplikasyon olarak psikotik özellikler değişen sıklıklarda gelişebilmektedir. Bunun yanı sıra, şizofrenide nörogelişimsel kökenin; entelektüel yeti eksikliği ve otizm spektrum bozukluğu gibi diğer nörogelişimsel bozukluklarla ortak etiyopatogenetik mekanizmaları paylaştığı yönünde bildirimler de literatürde mevcuttur (Owen ve O'Donovan, 2017).

2.1.4. Risk Faktörleri

2.1.4.1. Genetik risk faktörleri:

Şizofreni hastalarının aile üyelerinde şizofreni ve benzeri bozukluk riskinin arttığı, 1960'lı yıllardan bu yana gerçekleştirilen aile, ikiz ve evlat edinme çalışmaları ile gösterilmiştir (Cardno ve Gottesman 2000, Ingraham ve Kety, 2000). Şizofreni spektrum bozukluklarına (ŞZS) yakalanma riski, hastaların kardeşlerinde genel popülasyona kıyasla 8-10 kat daha yüksektir. Şizofreni tanılı ebeveynlerin doğumdan hemen sonra evlatlık verilen çocuklarında da, hastalığa sahip olma oranı yaklaşık %10'dur. Bu oran, evlatlık verilmeyip şizofreni tanılı ebeveyni ile büyüyen çocuklardaki hastalığa yakalanma oranından hemen hemen farksızdır. Bu durum; hastalığın ailesel aktarımında, öğrenme gibi çevresel etmenlerden ziyade genetik yolların daha etkin olduğunu düşündürmektedir (Esen-Danacı vd., 2021).

Birinci derece akrabalar başta olmak üzere, ailede psikotik bozukluk varlığı ŞZS için en önemli risk faktörü olarak görülmektedir (Agerbo vd., 2015; Bramon ve

Murray, 2001; Dean vd., 2010). Bipolar bozukluk başta olmak üzere, ailede psikotik bozukluk dışı psikiyatrik hastalık varlığı da artmış ŞZS riski ile ilişkilendirilmiştir (Agerbo vd., 2015; Dean vd., 2010; Lichtenstein vd., 2009). Şizofreni spektrumunda genetik risk faktörlerine dahil edilebilecek etmenlerden biri de cinsiyettir. Şizoafektif bozukluk kadınlarda daha sık görülürken (Marneros vd., 2003); şizofreni erkeklerde daha sık görülmekte (Saha vd., 2005) ve daha kötü seyretmektedir (Abel vd., 2010; Aleman vd., 2003; Leung ve Chue, 2000).

Genom boyu ilişkilendirme çalışmalarında son yıllarda artan gelişmeler, şizofreni ve benzeri bozuklukların genetik etiolojisindeki tek nükleotid polimorfizm ve kopya sayısı varyantlarının değerlendirilebilmesine imkan tanımıştır. Şizofreni spektrumundaki rolü önemli olan kopya sayısı varyantlarından biri CACNA1C genine aittir. Bu gen, L tipi voltaj bağımlı Ca^{+2} kanalının alfa-1 alt birimini kodlamakta; nöronal ve kardiyak Ca^{+2} sinyalizasyonunda rol almaktadır. Bu genin kopya sayısı varyasyonu; şizofreni, bipolar bozukluk gibi ruhsal hastalıkların gelişiminde rol oynadığı gibi, Uzun QT ve Brugada Sendromu gibi kardiyak patolojilere de yol açmaktadır (Rastogi vd., 2020). DRD2 ve GRM3 genleri de kopya sayısı varyantları ŞZS’de önemli rol oynayan genlerdendir. G protein kenetli reseptör proteini kodlayan bu genlerin, ŞZS tedavisinde ümit vaad eden bir hedef olduğu belirtilmektedir (Foley vd., 2017). NMDA reseptörü ile bu reseptöre bağlı postsinaptik sinyal proteinlerini kodlayan ve öğrenme/bellek süreçlerinde rol oynayan ARC gen kompleksine ait kopya sayısı varyantları da; ŞZS’nin genetik temelinde önemlidir (Rees vd., 2016). Majör Histokompatibilite Kompleksine ait genetik varyantlar da ŞZS gelişiminde rol oynamakta ve şizofreni araştırmalarında immünolojik mekanizmaları ilgi çekici hale getirmektedir (Ripke vd., 2014).

Germ hücrelerinde meydana gelen de novo mutasyonlar, özellikle ailesinde psikotik bozukluk öyküsü bulunmayan şizofreni hastalarında açıklayıcı bir risk etmenidir. De novo mutasyonların %75-80’inin paternal germ hücrelerinde meydana geldiği ve şizofreninin yanı sıra; entelektüel yeti eksikliği ve otizm spektrum

bozukluğu gibi diğer nörogelişimsel bozuklukların gelişiminde de rol oynadığı belirtilmektedir. Bu yüksek oran; şizofreni, entelektüel yeti eksikliği ve otizm spektrum bozukluğunda ileri baba yaşının risk faktörü olmasını da açıklamaktadır (Fromer vd., 2014; Kong vd., 2012).

22q11.2 delesyonu; özellikle 22q11 bölgesinde lokalize catechol-O-metiltransferaz (COMT) ve proline dehidrogenaz (PRODH) genlerinin işlevleriyle bağlantılı olarak ŞZS ile ilişkilendirilmiştir (Prasad vd, 2008). DISC 1 resiprokal kromozomal translokasyonu t(1:11) (Mackie vd., 2007), SETD1A geninde metiltransferaz kodlama işlev kaybı mutasyonu (Singh, 2016), RBM12 gen mutasyonu (Steinberg, 2017) ve Frajil X Mental Retardasyon Proteini (FMRP) gen mutasyonu (Fatemi ve Folsom, 2011); ŞZS etiyojisi ile ilişkilendirilmiş diğer önemli genetik etmenlerdir.

Şizofrenide epigenom boyu ilişkilendirme çalışmaları da gerçekleştirilmiş; dopaminerjik gen ifadesi ve hipoksiyle ilgili lokuslarda DNA metilasyon farklılıkları bildirilmiştir (Aberg vd., 2014).

2.1.4.2. Çevresel risk faktörleri

İkizlerin genel olarak benzer çevresel koşullara sahip olduğu düşünülürse; genetik materyali %50 oranında aynı olan çift yumurta ikizlerinde hastalığa yakalanma oranı %6-10'dur. Genetik materyali %100 paylaşan tek yumurta ikizlerinde ise aynı oran %40-50'a kadar yükselmekte ancak, %100'ü bulmamaktadır. Bu da, ŞZS gelişiminde tek başına genetik etkenlerin değil, çevresel etkenlerin de etkili olduğuna işaret etmektedir (Merikangas ve Karayiorgou, 2015).

ŞZS gelişiminde rol oynayan çevresel risk etmenlerine maruziyet süreci, fetal hayatta başlayıp geç ergenlik/erken erişkinlik çağına kadar süren bir dönemi kapsamaktadır. Fetal hayatta başlayan nöronal gelişim, ergenliğin sonuna kadar sürmektedir. Nöronal göç ve myelinizasyon, fetal hayatta başlayıp doğum sonrası

yaşamın ilk yıllarında yoğun şekilde devam etmektedir. Frontal korteksin değişimi ve sinaptik budanma, doğum sonrası ve ergenlik dönemi olmak üzere yaşam boyu iki kez pik yapmaktadır. ŞZS gelişiminde etkili çevresel risk faktörleri, tüm bu süreçlerin özelliklerine bağlı olarak farklılık gösterebilmektedir.

Prenatal dönemde; annede sigara ve alkol-madde kullanım bozuklukları ile Toksoplazma gondii enfestasyonu; şizofreni spektrumuna yakalanma riskini en çok artıran çevresel etmenlerdir. Bu dönemde Sitomegalovirus, Herpes simpleks virüs tip-2, İnfluenza virüsleri başta olmak üzere; viral enfeksiyonlara karşı gelişen inflamatuvar yanıtlar da nöronal göçü etkilemekte ve hastalık riskini artırmaktadır. Annede vitamin B6, vitamin D, vitamin B12, folat ve demir düzeylerinin düşük olması, diyabet ve/veya preeklampsi varlığı; prenatal dönemde ŞZS riskini artıran diğer önemli çevresel etmenlerdir.

Perinatal komplikasyonlar da ŞZS için çevresel risk faktörleri arasındadır. Özellikle düşük doğum ağırlığı, intrauterin büyüme geriliği, konjenital malformasyonlar ve asfiksi varlığında riskin arttığı belirtilmektedir (Canon vd., 2002)

Temel güven duygusunun gelişmesi, yeterli benlik algısı ve tehditkar olmayan çevre algısının ortaya çıkması için kritik bir dönem olan erken çocukluk çağı da, ŞZS gelişimindeki çevresel risk faktörleri açısından önemlidir. Ebeveyn kaybı/ayrılığı, düşük sosyoekonomik durum, fiziksel/psikolojik ihmal, cinsel/fiziksel/psikolojik/duygusal istismar ve akran zorbalığı bu dönemin başlıca çevresel risk etkenleridir.

Frontal korteksin değişimi ve sinaptik budanmanın 2. pik dönemi olan ergenlik döneminde; nöron dendrit ve sinapslarının hızlı değişim göstermesine bağlı olarak birey kendisine ve sosyal deneyimlere hassas hale gelmektedir (Blakemore ve Mills, 2014). Bu dönemde eşik altı psikotik yaşantılar deneyimlenebilmektedir. Bu yaşantıların, geç ergenlik/erken erişkinlik döneminde azalması beklenir. Azalmayanlar primer psikotik bozukluk kliniği ile prezente olmaktadır (Van Os vd., 2009). Göç;

sosyal eşitsizlik/dışlanma/ayrımcılık/yalıtılma maruziyetine yol açarak özellikle 2. ve 3. Kuşak göçmenlerde daha çok olmak üzere, ergenlik döneminde ŞZS riskini artıran bir etkidir. Kentte yaşamak da; sosyal izolasyon, yüksek rekabet, trafik yoğunluğu, çevre kirliliği gibi stresörleri artırarak ergenlik döneminde ŞZS riskini artırmaktadır. Türkiye özelinde mahalle baskısı da ŞZS riskini artıran bir çevresel risk etkenidir. Kannabinoid ve metamfetamin kullanımları başta olmak üzere yasadışı madde kullanım bozuklukları ve cinsel yönelim ile ilgili stresörler; ergenlik döneminde ŞZS riskini artırıcı diğer çevresel risk etkenleridir.

Erişkinlik döneminde de ŞZS için çevresel risk faktörlerine maruziyet görülebilmektedir. Evlilik kurma/yürütme süreci bu dönemin önemli bir psikososyal stresörüdür ve ŞZS için risk faktörüdür. Erişkinlik dönemi ruhsal travmaları, ŞZS riskinde belirgin artışa yol açmaktadır. Kafa travmaları, epilepsi, otoimmün hastalıklar, ağır enfeksiyonlar gibi tıbbi sorunlar da bu dönemde ŞZS riskini artıran etkenlerdendir. Ergenlik döneminde olduğu gibi, erişkinlik döneminde de kannabinoid ve metamfetamin kullanımları, ŞZS gelişme riskini artıran faktörlerdir.

2.1.5. Şizofreninin Nörogelişimsel Etiyopatogenezi ve Nörodejeneratif Seyri

Şizofreni olgularında; genetik ve çevresel risk faktörlerinin bir arada oluşturduğu zeminde; nörogelişimsel süreçte fetal hayattan itibaren normalden sapmalar meydana gelmektedir. Şizofreninin, Kanner Otizmi gibi çocukluk çağında tanısı konan nörogelişimsel bozukluklardan önemli bir farkı; hastalığın ergenlik/erken erişkinliğe kadar semptom vermemesi ve işlev kaybına yol açmamasıdır (Weinberger, 1987). Geç ergenlik/erken erişkinlik döneminde artan nöral işlev gereksinimi ise, şizofreni kliniğinin prezente olmasına yol açmaktadır.

Şizofreninin nörogelişimsel etiyopatogenezi destekleyen önemli bulgular şunlardır:

- Şizofreniyle genom boyu ilişkili olduğu tespit edilen genlerin önemli bir kısmı fetal hayatta eksprese olmakta ve erken dönem prefrontal korteks gelişimine etki göstermektedir (Jaffe vd., 2018). ZNF804A ve AS3MT genleri, prenatal beyin gelişiminde etkili olup, erişkin beyninde düzenleyici etkisi olmadığı gösterilmiş şizofreniyle genom boyu ilişkili genlerden bazılarıdır (Hill vd., 2012; Li vd., 2016). Bu özellikleri, bu genlerin şizofreninin nörogelişimsel kökenlerinde rol oynadığını düşündürmektedir.
- Bölüm 2.1.4'te bahsedilen; nöronal göç, myelinizasyon, ve sinaptik budanmanın yoğun olduğu prenatal, perinatal ve erken çocukluk dönemlerinde şizofreni ile ilişkili bulunan risk faktörleri; hastalık gelişim sürecinin ilk psikotik atağın çok öncesinde başladığını göstermektedir.
- Şizofreni hastalarında bilişsel yetersizliklerin erken çocuklukta ortaya çıkması ve ilerleyen yıllarda stabil devam etmesi, şizofreninin nörogelişimsel sürecini desteklemektedir (Akdede ve Alptekin, 2004; Kendler vd., 2015)
- Nörogörüntüleme bulgularında da hastalığın nörogelişimsel doğasını gösteren kanıtlar bulunmaktadır. Kronik şizofreni hastalarında saptanan hipokampus hacminde azalma ve ventriküler genişlemenin, şizofreni ilk psikotik atak hastalarında ve hastaların 1. derece akrabalarında da görülmesi bunlardan bazılarıdır. İlk atak şizofreni hastalarında bilateral hipokampus hacminde %8 azalma olduğu gösterilmiştir (Steen vd., 2006). Bir diğer nörogörüntüleme bulgusu; septum pellucidum boşluğunun şizofreni hastalarında erken dönemlerden itibaren artmış olarak saptanmasıdır. Bu boşluk sağlıklı ergenlerde lateral ventriküllerin frontal boynuzlarını ayırmakta iken, erişkinliğe geçiş döneminde küçülmekte ya da kapanmaktadır. Şizofreni hastalarında ise kapanmayıp genişlemektedir (DeLisi vd., 1993).
- Gliosis, doğum sonrası nörodejeneratif süreç bulgusudur. Şizofreni hastalarına ait otopsi incelemelerinde, limbik sistem yapılarında (subikulum, CA1,

entorinal korteks) hacim azalmasına rağmen gliosis olmadığı gözlenmiştir. Bu durum hastalık etkenlerinin fetal hayatta etkimeye başladığını göstermektedir.

- Talamik retiküler çekirdekte (TRN) ve talamokortikal nöronlarda bulunan kalsiyum bağlayıcı bir protein olan parvalbumin, şizofreni hastalarında azalmış saptanmıştır (Danos vd., 1998). Bu sonuç, talamus ile kortikal bölgeler arasında bağlantının nörogelişimsel bir anormalliğe bağlı olarak gelişmediğini düşündürmektedir (Arnold, 1997; O'Connel, 1997).
- Nicotinamide-adenine dinucleotide phosphate-diaphorase (NADPH-d) enzimi, nöronlara özgü bir yapı olup; neonatal hipoksi/iskemiden ve doğum sonrası nörotoksik/nörodejeneratif süreçlerden etkilenmemektedir. Bu nedenle nörogelişimsel bozuklukların tespit edilmesinde değerli belirteçtir. Şizofreni hastalarında sağlıklı kişilere kıyasla NADPH-d enzimi; dorsolateral prefrontal korteksin hemen altındaki beyaz cevherde azalmış, daha derindeki beyaz cevherde ise artmış oranda saptanmıştır (Akbarian vd., 1993). Bu da, hastalarda prefrontal kortekse ulaşması gereken nöronal göçün sekteye uğradığını ve derin tabakalarda takılıp yoğunlaştığını düşündürmekte ve nörogelişimsel bir anomaliye işaret etmektedir.

Şizofreninin nörogelişimsel bir etiyopatogeneze sahip olduğunu destekleyen çok sayıda bulgunun yanında; nörodejeneratif doğası da bazı hastalarda klinik ve nörogörüntüleme bulguları ile gösterilmiştir (Gupta ve Kulhara, 2010). Kronik şizofreni hastalarında tespit edilen temporal lob ve amigdala hacim kaybına, şizofreni ilk psikotik atak hastalarında rastlanmamaktadır (Vita vd., 2006). Fonksiyonel manyetik rezonans (fMRI) çalışmalarında hastaların %74'ünde temporal lob hacminde azalma olduğu ortaya konmuştur (Keshavan vd., 1998; Lawrie vd., 2002). Yaşlı şizofreni hastalarında hipokampus hacim azalmasının, aynı yaştaki sağlıklı bireylerden daha fazla olduğu gösterilmiştir (Chakos vd., 2005). Hem kronik şizofreni hastalarında, hem şizofreni ilk psikotik atak hastalarında, hem de hastaların 1. derece

akrabalarında saptanan ventriküler genişlemenin; bir grup hastada zamanla arttığı tespit edilmiştir (DeLisi vd., 1997). Bu bulgular en azından bir grup hastada şizofreninin nörodejeneratif progresyon gösterdiğini düşündürmektedir (Vita vd., 2006).

2.1.6. Şizofrenide Nörogörüntüleme Bulguları

ŞZS olgularında beyinde gri madde azalması sık rastlanan nörogörüntüleme bulgularındandır. Dorsolateral prefrontal korteks, anterior singulat korteks, temporal korteks başta olmak üzere kortikal gri hacimde azalmanın yanı sıra talamus, hipokampus, parahipokampus, amigdalada da gri madde azalması gözlenmektedir. ŞZS olgularında gri madde azalmasına sekonder olarak lateral ventriküllerde genişleme ortaya çıkabilmektedir. Bu genişlemenin hastalık süresinden bağımsız olduğu ve ilk atak şizofreni olgularında da bulunduğu ortaya konmuştur (Esen-Danacı vd, 2021). Ayrıca lateral ventriküllerdeki genişlemenin olgulardaki negatif belirtiler ve bilişsel işlev yetersizliği ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (Andreasen ve Olsen, 1982; Weinberger vd., 1983).

ŞZS olgularında beyinde aksonal hasarlara bağlı beyaz madde azalması da sık rastlanan nörogörüntüleme bulgularındandır. Diffüzyon tensör görüntüleme yöntemi ile ölçülen beyaz madde, sıklıkla frontal lob ve temporal lobda azalmış saptanmaktadır (Reading vd., 2011). Olgulardaki özellikle corpus callozum ve uncinate fasciculus gibi bağlantı yollarındaki beyaz madde azalması negatif belirtiler ve yürütücü işlev yetersizlikleri ile ilişkilendirilmiştir (Bora vd., 2011, Kitiş vd., 2011, Kitis vd., 2012, Pérez-Iglesias vd., 2010).

Fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme de (fMRI), ŞZS olgularında dorsolateral prefrontal korteks ve talamus aktivitesinde azalmalar saptanmıştır (Tully vd., 2014; van der Meer vd., 2014). Özellikle frontotemporal ve frontoparietal ağlarda

fMRI ile gözlenen bağlantı bozulmaları işitme varsanıları ile ilişkilendirilmektedir (Fornito vd., 2011; Mueller vd., 2012; Rotarska-Jagiela vd., 2010).

Beyin nörogörüntüleme bulguları, sadece ŞZS olgularında değil, risk gruplarında da saptanabilmektedir. ŞZS açısından risk grubundaki bireylerde anterior singulat korteks kalınlığında azalma ve hipofiz hacminde artış tespit edilmiştir (Takayanagi vd., 2017).

2.2. İŞİTME VARSANILARI VE TALAMİK RETİKULER NUKLEUS

Varsanı kavramının bilinen en eski tanımı, Esquirol'a (1845) ait “nesnesiz algılar” tanımıdır (Esquirol, 1845). DSM-5'e göre varsanılar, “dışarıdan bir uyaran olmaksızın deneyimlenen algısal yaşantılar”dır ve psikotik belirtilerin 5 ana bileşeninden biridir (APA, 2013). Varsanılar, istem dışı gelişmekte ve gerçek algılara benzer yaşantılara yol açmaktadır.

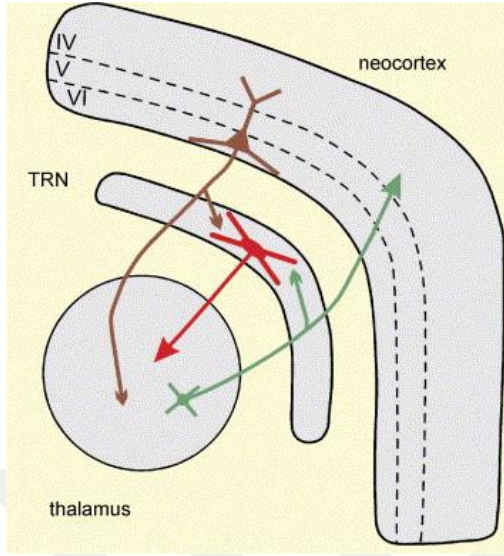
Varsanılar, şizofreni spektrumu ve diğer primer psikotik bozuklukların çoğunda çekirdek belirtilerdendir, sanrılı bozuklukta bile sanrıyla uyumlu varsanılar gelişebilmektedir (Roy, 2016). Varsanılar, primer psikotik bozukluk dışı psikopatolojilerin (Pierre, 2010) ya da tıbbi durumların (Kelleher vd., 2014; Van Os ve Reininghaus, 2016) sonucu olarak da ortaya çıkabilmektedir.

Tüm duyuşal modalitelerde ortaya çıkabilen varsanıların %75 gibi önemli bir kısmının işitme varsanıları olduğu belirtilmektedir (Waters ve Fernyhough, 2017). Günümüze uzanan tarihsel süreçte, şizofreni ile en sık ilişkilendirilen varsanı türü de işitme varsanılarıdır (Kraepelin, 1915; Schneider, 1959). Özellikle sözel tip işitme varsanıları, psikoz ile yakın ilişkide görülmektedir (Blom ve Sommer, 2010; Blom, 2015). Şizofreni tanıları bireylerde sözel işitme varsanı oranı %70'i bulmaktadır (Mueser vd., 1990). Psikozla gidebilen duygudurum bozukluklarında da işitme varsanılarının geliştiği ve prevalansının %44'ü bulunduğu belirtilmektedir (Kumari vd., 2013).

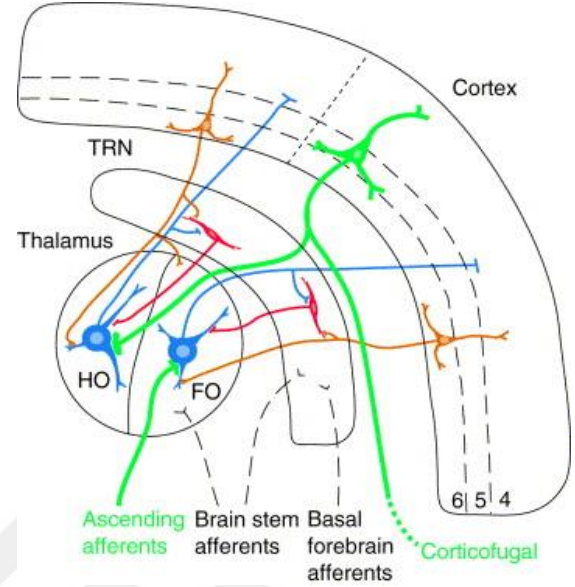
İşitme varsanıları, primer psikotik bozukluklar ve psikotik özellikli duygudurum bozuklukları dışındaki psikiyatrik bozukluklarda da ortaya çıkabilmektedir. Bunların başında borderline kişilik bozukluğu, disosiyatif kimlik bozukluğu ve travma sonrası stres bozukluğu gelmektedir (Waters ve Fernyhough, 2017). Hiçbir psikopatolojik ve tıbbi tanısı bulunmayan bireylerde de işitme varsanılarının ortaya çıkabildiği göz ardı edilmemelidir (Beavan vd., 2011; Johns ve Van Os, 2001).

Beck ve arkadaşlarının işitme varsanılarını açıklamak üzere ortaya koyduğu bilişsel modele göre; işitsel imgelemeye yatkın bireyler, gerçek gibi görünen ve istenmeyen işitsel imgeleme için düşük eşik sahibidir. Bu bireylerde şemalar, işitsel imgeler haline dönüşen sıcak biliş üretmektedir. Bu sıcak bilişlerin bazıları, bu bireylerdeki düşük eşiği aşmakta ve dış işitsel uyaranlarla özdeş olarak yansımaktadır. Hastaların bu yansımayı sınırlamaları normalden zayıftır (Beck vd., 2009).

Şizofreni spektrumundaki işitme varsanılarının önemli bir kısmının nörobiyolojik alt yapısından talamik retiküler çekirdeğin (thalamic reticular nucleus: TRN) yetersizliği sorumlu tutulmaktadır (Hugdahl, 2009). Talamik retiküler çekirdek, talamus ile korteks arasında yer alan bir GABAerjik nöron kümesidir (Guillery ve Harting, 2003). Afferent girdilerini esas olarak talamokortikal nöronlardan, kortikotalamik nöronlardan, beyin sapında yer alan retiküler formasyon sisteminden ve bazal ön beyinden almaktadır (Wimmer vd., 2015). Efferent aksonları aracılığıyla talamik nöronlara GABAerjik transmisyon sağlamaktadır. Talamusta medial genikulate nucleustaki talamokortikal nöronlar ve dorsal talamusta yer alan kortikotalamik nöronlar üzerinde gerçekleştirdiği GABAerjik inhibisyonlar ile sensorial bilginin filtrasyonunda ve alakasız girdilerin bastırılmasında önemli roller oynamaktadır (Halassa vd., 2014; Nakajima vd., 2019⁽¹⁾; Wimmer vd., 2015). Afferent ve efferent bağlantıları dolayısıyla TRN yetersizliğinde uyku ve dikkat problemleri ortaya çıkabilmektedir.



Şekil 2.2.1. Talamik retiküler nukleus talamus ile korteks arasında yer alan bir GABAerjik nöron kümesidir.



Şekil 2.2.2. Talamik retiküler nukleusun afferent ve efferent bağlantıları

Sağlıklı bireylerde dış işitsel uyarıların talamustan primer işitme korteksine taşındığı talamokortikal yollar ile primer işitme korteksinde oluşan iç işitsel girdilerin talamusa taşındığı kortikotalamik yollar birbirinden ayırt edilebilmektedir. Bu ayırdın gerçekleşmesinde TRN önemli bir role sahiptir. İşitme varsanılarının, TRN'nin fizyolojik inhibisyonlarını gerçekleştirememesine bağlı olarak ortaya çıktığını açıklayabilen bir varsayımın, işitsel hipersensitiviteyi açıklaması da olası görünmektedir (Krol vd., 2018; Wells vd., 2016; Nakajima vd., 2019⁽²⁾). Johnson ve arkadaşları tarafından (2022) gerçekleştirilen bir çalışmada, işitsel varsanı eğiliminin, kişinin kendi ses üretiminin ötesinde bir algıya dönüşen akustik özelliklere erken bir hipersensitiviteye işaret ettiği ortaya konmuştur (Johnson vd., 2022). Bu bağlamda işitme varsanlı ŞZS hastalarında duyu işleme bozuklukları da daha çok olacaktır.

2.3. ŞİZOFRENİ SPEKTRUMU VE DUYU İŞLEMLEME BOZUKLUKLARI

Dunn ve Brown'ın duyu işleme modeline (1997) göre davranış paternleri, duysal uyanların nasıl algılandığı ve nasıl yanıtlandırıldığı ile ilgili konseptlerin etkileşimi sonucu ortaya çıkmaktadır. Bu model “duysal hassasiyet”, “duysal kaçınma”, “duysal arayış” ve “düşük kayıt” olmak üzere dört bileşen üzerine kurulmuştur (Brown, 2002). Her bir bileşen, duysal nörolojik eşik düzeyi ile ona bağlı gelişen davranışsal yanıt süreci arasındaki ilişkiye göre şekillenmiştir.

Nörolojik eşik düşük olduğu bireylerde reaksiyon ortaya çıkması için düşük yoğunlukta uyan varlığı yeterlidir. Bu bireyler duysal uyanlara hızlı ve normalden fazla yanıtlar geliştirmektedir. Bu yanıtın “düşük nörolojik eşik” özelliğine “uyum” göstermesi halinde, davranışsal yanıt “duysal hassasiyet” şeklinde ortaya çıkmaktadır (Metz vd., 2019). Duysal hassasiyetin şiddetli olduğu bireyler normal aralıktaki sesleri ‘gürültü’ gibi duymakta, renkleri olduğundan daha parlak algılamakta ve organize olmakta güçlük yaşamaktadırlar. Bu durum dikkat ve odaklanma sorunlarını da beraberinde getirmektedir. Düşük nörolojik eşikte düşük uyanlara gelişen hızlı ve normalden fazla yanıtın “bunalma/boğulma hissi”ne yol açması ise kişiyi düşük eşikini etkisiz kılmaya yönelmekte ve davranışsal yanıtını “duysal kaçınma” olarak ortaya çıkarmaktadır. Duysal kaçınmanın şiddetli olduğu bireyler düşük nörolojik eşik etkisiz kılmak için uyanlara maruz kalmayı azaltan/kısıtlayan davranışlar geliştirmektedirler. Bu durum bu bireylerin daha az uyanla karşılaşabilecekleri ve sosyal gereklilikleri kompleks olmayan yerleri tercih etme eğilimini beraberinde getirmektedir (Aydın, 2015).

Nörolojik eşik yüksek olduğu bireylerde reaksiyon ortaya çıkması için yüksek yoğunlukta uyanlara ya da aynı uyanın uzun süre devamına ihtiyaç vardır. Bu bireyler duysal uyanlara normalden az veya daha yavaş yanıtlar geliştirmekte, ya da uyanları kaçırmaktadırlar. Bu yanıtın “yüksek nörolojik eşik” özelliğine “uyum” göstermesi halinde davranışsal yanıt “düşük kayıt” şeklinde ortaya çıkmaktadır (Metz vd., 2019). Düşük kayıt özelliğinin şiddetli olduğu bireyler duyuları dikkate almama eğilimindedir. Reaksiyon vermeleri için depolanmış belleklerini

kullanmada sorun yaşayabilmekte ya da yanlış bilgi kullanabilmektedirler. Yüksek nörolojik eşikte yüksek yoğunlukta uyaranlara gelişen normalden daha az veya daha yavaş yanıtın haz/tatmin eksikliği ve ihtiyacına yol açması ise kişiyi yüksek eşikli etkisiz kılmaya yöneltmekte ve davranışsal yanıtını “duyusal arayış” olarak ortaya çıkarmaktadır (Aydın, 2015).

Şizofreni hastalarında duyu işleme bozukluklarının sıklıkla var olduğu belirtilmektedir (Javitt, 2009). Bu bozuklukların, psikotik atakların açığa çıkmasına yol açan strese duyarlılık/dayanısızlık ile ilgili olduğu değerlendirilmektedir. Bilgi işleme sürecine ait özelliklerinin, hastaları kinestezi ve/veya beden şemasındaki değişimlere duyarlı/dayanısız hale getirdiği düşünülmektedir (Hoppe, 2005). Pek çok çalışmada, bilişsel ve psikososyal işlev yetersizliklerinin erken işitsel bilgi işleme anormallikleri ile ilişkili olduğu ortaya konmuştur (Javitt & Sweet, 2015). Şizofreni tanılı 99 katılımcıda yaşam kalitesi ile duyu işleme sorunları arasındaki ilişkiyi araştıran kesitsel bir çalışmada da; düşük kayıt özelliği ile düşük yaşam kalitesi arasında anlamlı ilişki gösterilmiştir. Aynı çalışmada duyusal hassasiyet ve duyusal kaçınma özelliklerinin ruhsal iyilik hali ile negatif korele olduğu ortaya konmuştur (Sanchis-Asensi vd., 2023). Adölesan/Yetişkin Duyu Profili Anketi’nin Türkçe uyarlamasının geçerlilik güvenilirlik çalışmasında, şizofreni hastaları ile sağlıklı bireyler arasında “düşük kayıt”, “duyusal arayış” ve “duyusal hassasiyet” açısından anlamlı fark gösterilmiştir (Üçgül vd., 2017).

2.4. ŞİZOFRENİ SPEKTRUMUNDA UYKU BOZUKLUKLARI

Psikiyatrik bozukluklarda uyku patolojileri sıklıkla görülebilmektedir. Uyku problemleri, eşlik ettiği ruhsal bozukluğun genellikle ilk klinik prezentasyonundan önce gelişmekte ve epizodların yatıştığı iyilik dönemlerinde de direnç göstermektedir. İnsomni ve sikadiyen ritm bozuklukları başta olmak üzere uyku patolojilerinin, eşlik ettiği psikiyatrik bozukluğun alevlenmesinde güçlü bir rol oynadığı belirtilmektedir (Harvey, 2001). Hombali ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada; şizofreni,

duygudurum bozukluğu veya anksiyete bozukluğu tanıları ile ayaktan takipli psikiyatri hastalarında uyku bozukluğu görülme prevalansı yaklaşık %41 olarak tespit edilmiştir (Hombali vd., 2019). Hastaneye yatış ihtiyacı olan şizofreni hastalarında aynı oran yaklaşık %80 olarak bildirilmiştir (Hoyt, 2005).

DSM-5'e göre uyku-uyanıklık bozuklukları şu şekildedir:

- Uykusuzluk bozukluğu (insomni)
- Hipersomnolans bozukluğu
- Narkolepsiler
- Solunumla ilişkili uyku bozuklukları
- Uyku ile ilişkili hipoventilasyon
- Sirkadiyen ritm uyku-uyanıklık bozuklukları
- Parasomniler
- Maddenin/ilacın yol açtığı uyku bozukluğu
- Tanımlanmış diğer bir uykusuzluk bozukluğu
- Tanımlanmış diğer bir hipersomnolans bozukluğu
- Tanımlanmış diğer bir uyku-uyanıklık bozukluğu
- Tanımlanmamış uyku-uyanıklık bozukluğu

Şizofreni hastalarında en sık görülen uyku bozuklukları arasında insomniler, sirkadiyen ritim bozuklukları, parasomniler ve solunum bozukluklarıyla ilişkili olmayan hipersomniler yer almaktadır (Akıncı vd., 2021). Şizofrenide görülen uykuya dalma ve uykuyu sürdürme güçlüklerinin, hastaların akut/kronik dönemde ya da ilaç tedavisi altında olmasından bağımsız olduğu belirtilmektedir (Monti ve Monti, 2005). Gerçekleştirilen retrospektif çalışmalara göre de şizofrenide uyku problemleri hastalığın prodromal döneminden itibaren bulunmaktadır (Keshavan vd., 2004; Lunsford-Avery ve Mittal, 2013; Yung ve McGorry, 1996). Hatta uyku bozukluklarının şizofrenide ilk psikotik atağın prezente olmasına katkı sağlayan bir

faktör olduğu öne sürölmektedir (Ruhrmann vd., 2010). Şizofrenide görölen uyku patolojileri ile hastalığın şiddeti, hastaların yaşam kalitesi düşöklöğü ve hastanın/ailesinin yaşadığı zorluklar arasında ilişki gösterilmiştir (Cohrs, 2008; Waters ve Manoach, 2012).

Polisomnografi (PSG) ve elektroensefalografi (EEG) aracılığıyla sağlanan veriler, şizofrenide uyku bozuklukları ile ilişkili mekanizmalar açısından yol gösterici olmuştur. Şizofrenide PSG verilerinin elde edildiğı çalışmalarda; uyku latansı ve uyku başlangıcından sonra uyanma bulgularının arttığı saptanmıştır. Uyku etkinliğı, toplam uyku süresi, REM uykusu, REM latansı ve yavaş dalga uykusunun (Non-REM Evre 3 uykusu) ise azalmış olduğı ortaya konmuştur (Monti vd. 2013).

Şizofreni olgularından uyku patolojilerine dair EEG ile elde edilen veriler “yavaş dalga aktivitesi” ve “uyku içcikleri” olmak üzere başlıca iki alandaki bulgulara odaklanmaktadır (Wilson ve Argyropoulos, 2012). Yavaş dalga aktivitesi, EEG’de ortaya çıkan 1-4 Hz’lik geniş amplitüdlü delta dalgalarıdır. Kortekste üretilerek kortiko-kortikal ve kortiko-talamo-kortikal yayılım göstermektedirler (Riedner vd., 2011). Özellikle neokortikal yavaş salınımlar hipokampal keskin dalgaların senkronizasyonunu ve bilginin hipokampüsten neokortekse taşınmasını sağlamaktadır (Born ve Wilhelm, 2012). Bu bağlamda yavaş dalga aktivitesinin açık bellek konsolidasyonunda önemli rolü olduğı düşünülmektedir (Diekelmann ve Born, 2010). Gerçekleştirilen çalışmalar, kişi yeni bilgiler öğrendikten sonra uyuduğunda ve yavaş dalga uyku aktivitesi etkin olduğunda “hatırlama” işlevinin daha başarılı olduğunu ortaya koymuştur (Plihal ve Born, 1997). Şizofreni tanılı hastalarda delta dalgası frekansında azalma olduğunu gösteren çalışmalar olmakla birlikte (Hiatt vd., 1985; Keshavan vd., 1998), anlamlı fark olmadığını ortaya koyan çalışmalar da bulunmaktadır (Göder vd., 2006; Tekell vd., 2005). Bulgular arasındaki bu farklılıklar, yavaş dalga aktivitesindeki azalmanın şizofreninin belli alt grupları ile sınırlı olabileceğini düşöndürmüştür (Ferrarelli 2015). Bu doğrultuda gerçekleştirilen çalışmalarda, bilişsel semptomları daha belirgin olan şizofreni hastalarında yavaş

dalga aktivitesi daha düşük saptanmıştır (Yang ve Winkelman 2006) Göder ve arkadaşları da şizofreni olgularında bellek işlevindeki yetersizlikler ile yavaş dalga aktivitesinde azalma arasında ilişki ortaya koymuştur (Göder vd., 2008). Gerçekleştirilen başka bazı çalışmalarda ise, şizofreni olgularında azalmış yavaş dalga aktivitesinin negatif belirtiler ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Boutros vd., 2014; Keshavan vd., 1995).

Uyku içcikleri, talamokortikal yapılardan köken alan ve genellikle 12-14 Hz'lik (11-16 Hz) küçük dalgalar. Yüksek yoğunluklu elektroensefalografik (hd-EEG) çalışmalar, şizofrenik bireylerde uyku içciklerinde belirgin bir azalma olduğunu ortaya koymuştur (Ferrarelli ve Tononi, 2011). Bu azalmanın, TRN kusurlarından kaynaklanıyor olabileceği ve şizofreni patofizyolojisinde önemli rolü olduğu ileri sürülmektedir (Bazhenov vd., 2000; Ferrarelli ve Tononi, 2011; Fuentealba ve Steriade, 2005). TRN kusurlarında beyin sapında yer alan retiküler formasyon sisteminden afferent nöronlar aracılığıyla gelen bilgi işleme konamamakta, talamokortikal iletim inhibe edilememektedir. Şizofreni hastalarında saptanan uyku içcikleri azalmasının talamokortikal iletimdeki bozulmayı yansıttığı düşünülmektedir. Bu azalmanın, hastaların kullandığı antipsikotik ilaçların etkisinden bağımsız olduğu ve tedavi hedeflerini belirlemede güvenilir bir gösterge olabileceği belirtilmektedir (Wilson ve Argyropoulos, 2012).

Düşük uyku içiği yoğunluğu; “İz Sürme Testi-B” formunda yavaşlık, WAIS-R’da görsel algı ve yapılandırma işlevlerinde düşüklük, WCST’de perseverasyon hatasında artış gibi bilişsel bulgularla ilişkili bulunmuştur. Uyku içciklerinin miktarı, “öğrenme” aktivitesi ile artmaktadır. Bu durum uyku içciklerinin öğrenme becerisinde önemli bir rolü olduğunu göstermektedir (Fogel ve Smith, 2011). Keshavan ve arkadaşları tarafından, yeni tanı konmuş ve tedavi almamış şizofreni hastaları ile gerçekleştirilen bir çalışmada; uyku içcik azalmasının frontal lob performansı düşüklüğü ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Keshavan, 2011). Manoach ve arkadaşları tarafından (2014) bildirilen bir diğer çalışmada da, ilk atak şizofreni

hastalarındaki bilişsel semptomlar ile düşük uyku içiği yoğunluğu arasında ilişki gösterilmiştir. Aynı çalışmaya göre şizofreni hastalarındaki uyku içiği yoğunluğu azalması, hem sağlıklı kontrollerden hem de şizofreni dışı psikotik bozukluk hastalarından fazladır (Manoach vd., 2014).

2.5. ŞİZOFRENİ SPEKTRUMU VE NÖROBİLİŞ

Şizofrenide bilişsel yetersizlikler, tıpkı pozitif ve negatif psikotik belirtiler gibi hastalığın çekirdek belirtilerinden biri olarak kabul edilmektedir. Olguların yaklaşık %80'i nörobilişsel ve sosyal bilişsel becerilerde zorluk çekmektedir (Raffard vd., 2009; Wölwer ve Frommann, 2011).

Şizofreni olgularında iyilik hali ile bilişsel işlevlerdeki düzelme arasında ilişkili bulunduğu ortaya konmuştur (Helldin vd., 2006). Bu bağlamda klinik takiplerde remisyonun bir göstergesi olarak bilişsel profilden yararlanılabilmektedir. Nörobilişsel işlevlerden özellikle yürütücü işlevler, sözel bellek ve işleyen belleğe ait bozulmalar ile sosyal işlevsellik arasında güçlü bir ilişkili olduğu belirtilmektedir. Bilişsel profilin klinik takipte değerlendirilmesi, şizofreni patofizyolojisini ele alan araştırmalar açısından da ayrıca değerlidir. Şizofreni olgularının sadece klinik takip süreçlerinde değil, aynı zamanda tanı alma süreçlerinde de bilişsel işlev değerlendirmesi önemlidir, ancak şizofreni ayırıcı tanısında kullanılması bugünkü veriler açısından yeterli görülmemektedir (Esen-Danacı vd., 2021).

İlk psikotik atağında bulunan ve daha önce antipsikotik ilaç kullanmamış şizofreni hastalarında; sözel öğrenme, sözel bellek, anlık sözel bellek ve işlem hızı alanlarına ait yetersizlikler bulunduğu gösterilmiştir (Meshulam-Gately vd., 2009; Saykin vd., 1994). İlk psikotik atağındaki şizofreni hastalarını değerlendiren bir metaanalizde; sözel bellek, çalışma belleği ve bilgi işleme hızı daha ön planda olmak üzere bilişsel alanların tümünde olguların orta-ileri düzeyde bozukluklara sahip olduğu ortaya konmuştur (Fatouros-Bergman vd., 2014). Bilişsel işlevlerin, sonradan

şizofreni tanısı alan ergenlerde sağlıklı akranlarına kıyasla daha bozuk olduğu ortaya konmuştur (MacCabe vd., 2013). Bu bulguların antipsikotik kullanan şizofreni hastalarındaki bulgularla paralellik göstermesi, şizofrenideki bilişsel bozulmaların prodromal dönemden itibaren var olduğunu ve hastalık döneminde çok değişiklik göstermeden devam ettiğini düşündürmektedir (Esen-Danacı vd., 2021). Şizofreni olgularındaki bilişsel semptomların, pozitif/negatif psikotik belirtilerin remisyona girdiği dönemlerde de varlığını koruduğu belirtilmektedir (Green vd., 2004).

Şizofrenideki bilişsel işlev yetersizlikleri genetik risk ile de ilişkilendirilmektedir. Olguların birinci derece yakınları başta olmak üzere psikotik olmayan akrabalarında da; dikkat, sözel bellek, işlem belleği ve yürütücü işlev yetersizlikleri başta olmak üzere nörobilişsel ait genel bir bozulmanın çocukluk çağından itibaren bulunduğu ortaya konmuştur (Cannon vd. 2000). Bilişsel işlev bozulmalarının; şizofreni hastalarının psikotik olmayan akrabalarında da genel topluma kıyasla yüksek saptandığı, hastalarda prodromal dönemden itibaren var olduğu, antipsikotik ilaç kullanımından etkilenmediği, hastalığın kronik etkilerinden bağımsız olduğu, hastalığın seyri boyunca değişmediği ve yaş aldıkça artmadığı göz önünde bulundurulduğunda; şizofrenide endofenotipik bir belirteç olduğu değerlendirilmektedir (Heinrichs ve Zakzanis, 1998).

Şizofrenide nörobilişsel ait alanlarda genel bir yetersizlik olduğu gösterilmiş olmakla birlikte (Hill vd., 2004); dikkat, bellek ve yürütücü işlev bozulmaları hastalığın önde gelen belirtileri olarak değerlendirilmektedir (Harvey vd., 2001; Orellana ve Slachevsky, 2013). “Dikkat”in temel işlevi; duyuşsal uyarılar arasında gerekli elemeyi/filtrelemeyi yapmak, farklı bilişsel kümeler arasında geçişi gerçekleştirmek, kişinin yeni uyarılara adaptasyonunu ve uyarılmışlık halinin sürdürümünü sağlamaktır. Dikkat işlevi bozulmaları şizofrenideki başlıca nörobilişsel semptomlardandır. Bu bozukluk, kişi için gerekli bilginin eksikliğinden ya da elenememiş/filtrelenememiş gereksiz bilginin fazlalığından kaynaklanabilmektedir. Dikkat işlev yetersizlikleri, şizofreni hastalarında bilgi işleme sürecini de ilk

basamağından itibaren etkilemektedir (Yazıhan, 2017). Özellikle “odaklanmış dikkatin uzun süre korunması” işlevinin şizofreni hastalarında daha ön planda bozulduğu ortaya konmuştur (Nuechterlein vd., 2004). Şizofreni hastalarının psikotik olmayan yakınlarında da dikkat işlev bozuklukları saptanmaktadır. Hastaların 1. derece yakınlarında en çok saptanan nörobilişsel bozulmanın “sürekli performans testi” ile değerlendirilen dikkat işlevlerinde olduğu belirtilmektedir (Snitz vd., 2006). Hasta ve yakınlarındaki bu bozulma 22q11 delesyonu ile ilişkilendirilmiştir (Greenwood vd., 2016).

Bellek, bir bilginin kaydedilmesi, depolanması ve geri çağırılması süreçlerini sağlayan nörobilişsel işlevdir. Sözel bellek, yakın bellek, uzak bellek, işlem belleği, açık ve örtük bellek gibi farklı bellek türleri klinik testler ile değerlendirilebilmektedir (Young vd., 2002). Şizofreni spektrumunda sözel bellek ve işlem belleği yetersizlikleri başta olmak üzere bellek bozulmaları öne çıkan nörobilişsel belirtilendendir. Sözel bellekte bozulma, hem şizofreni hastaları hem de hastaların psikotik olmayan akrabalarında tespit edilmiş olan bir bulgudur (Seidman vd., 2006). California Sözel Öğrenme Testi ile değerlendirilen sözel bellek işlevlerinin, ŞZS hastalarının anne, baba ve kardeşlerinde de yetersiz olduğu gösterilmiştir (Stone vd., 2011). Greenwood ve arkadaşları gerçekleştirdikleri bir çalışmada sözel bellek yetersizliğini MYC genini içeren 8q24 kromozom bölgesi ile ilişkilendirmiştir (Greenwood vd., 2013).

İşlem belleği (çalışma belleği), farklı duyuşsal modalitelerden elde edilen girdinin geçici depolanmasından sorumludur. Dikkat-algı-bellek işlevlerinin kesişim kümesinde yer almaktadır (Baddeley, 1992). Duyguların yüz ifadesinden tanınması ve zihin teorisi süreçlerinin devamlılığı gibi sosyal biliş ait işlevleri de düzenlediği belirtilmektedir (Esen-Danacı vd., 2021). Şizofrenide başlıca görülen nörobilişsel belirtilerden biri de işlem belleği bozulmalarıdır. Hem ilk atak hem de kronik şizofreni hastalarında tespit edilmiştir (Keefe, 2000; Okada, 2002; Silver vd., 2003) ve akut psikotik belirtilerden bağımsız olarak şizofreninin farklı dönemlerinde görülebilmektedir. İşlem belleğindeki yetersizliklerin, diğer nörobilişsel yetersizlikler

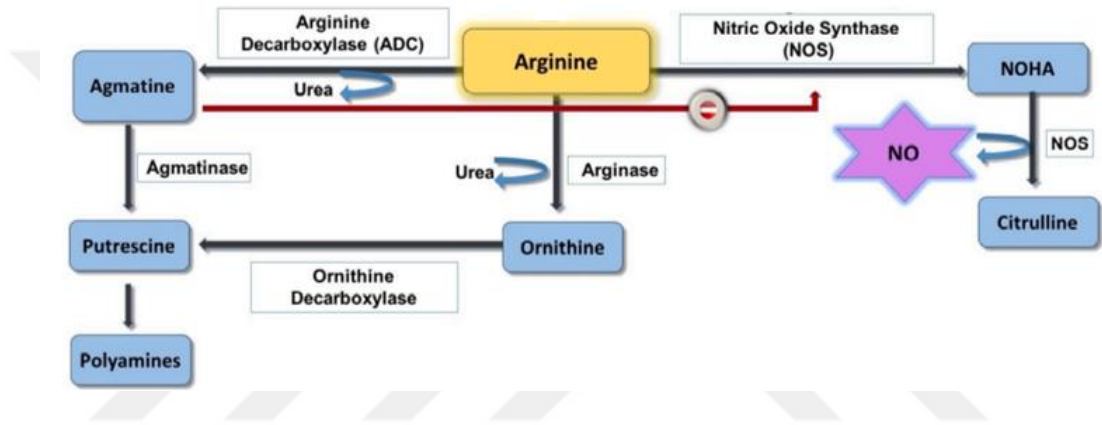
için hız sınırlayıcı olduğu belirtilmektedir (Silver vd., 2003). İşlem belleğinde bozulma da, hem şizofreni hastaları hem de hastaların psikotik olmayan akrabalarında tespit edilmiştir (Gur vd., 2007). Harf-Sayı Dizisi testi ile değerlendirilen işlem belleği işlevlerinin, şizofreni hastalarının 1. derece yakınlarında da bozulduğu gösterilmiştir (Horan vd., 2008). Greenwood ve arkadaşları gerçekleştirdikleri çalışmada işlem belleği yetersizliğini COMT genini içeren 22q11 kromozom bölgesi ile ilişkilendirmiştir (Greenwood vd., 2016).

Yürütücü işlevler, yeni gelişen durumlarda rutin dışı bilgilerin kullanılması ve özgün davranışların ortaya konmasına imkan tanıyan karmaşık düşünce becerileridir. Rutin dışı gelişmelerde, rutin aktivitelerin bilinç düzeyindeki üst düzey bir planlama ile baskılanabilmesi ve otomatik davranışların ketlenebilmesi, yürütücü işlevler aracılığıyla sağlanmaktadır. Yeni duruma uygun yeni stratejilerin geliştirilmesi, denetlenmesi ve çözüme kadar yürürlükte kalması da yürütücü işlevler sayesinde (Shallice, 1988). Sabhesan ve Parthasarathy yürütücü işlevleri “amaçlama-planlama”, “düzenleme-denetleme” ve “etkili sonuç alma” olarak aşamalandırmıştır (Sabhesan ve Parthasarathy, 2005). Şizofreni hastalarında yürütücü işlev bozukluklarının, negatif belirtiler ve global işlevsellik azalması ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Dibben vd., 2009; Kerns ve Berenbaum, 2002). Wisconsin Kart Eşleme Testi (WCST) ile değerlendirilen yürütücü işlev bozulmalarının, ŞZS hastalarının yanı sıra psikotik olmayan 1. derece akrabalarında da bulunduğu tespit edilmiştir. WCST ile değerlendirilen yürütücü işlev yetersizliği ile COMT genini içeren 22q11 kromozom bölgesi arasında ilişki olduğu belirtilmektedir (Liao vd., 2009).

2.6. ŞİZOFRENİ SPEKTRUMU VE AGMATİN YOLAĞI İLİŞKİLİ METABOLİTLER

Agmatin, çoklu amin grupları bulunduran bir guanidino amindir. Üre döngüsünde açığa çıkan argininden, arginin dekarboksilaz enzimi aracılığıyla bir

karboksil grubu koparılmasıyla oluşmaktadır. Agmatinaz (agmatin ureohidrolaz) enzimi aracılığıyla putresin, spermidin ve spermin metabolitlerine dönüşmektedir. Bu metabolitler, antioksidan özellikli poliaminlerdir ve oksidatif strese yol açan serbest radikalleri bağlayarak nörotoksite riskini azaltmaktadırlar (Limon vd., 2016; Wu vd., 2017). Agmatin ve ana metaboliti olan putresinin; nitrik oksit (NO) ve sitrulin üretiminden sorumlu olan nitrik oksit sentetaz (NOS) enzimini inhibe edici özelliği bulunmaktadır.



Şekil 2.6. Agmatin Yolağı İlişkili Metabolitler

Şizofreni hastalarından elde edilen plazma örneklerinde ve postmortem beyin dokularında, NO aktivitesinde artış olduğu ortaya konmuştur (Uzbay, 2009). Nitrik oksit (NO) sentezi uzun dönem potansiyalizasyon ve sinaptik plastisite ile ilişkilidir ve N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörlerinin aktivasyonu ile artmaktadır (Wiesinger, 2001). Ancak NO, agmatin metabolitlerinin aksine bir prooksidandır. NO'nun aşırı sentezi, glutamat üretiminde fazlaca artışa ve sonuç olarak nöronal toksisite ve hücre ölümüne yol açmaktadır (Freitas vd., 2016).

Agmatin ve putresinin NOS ve N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörlerini inhibe ederek inflamasyonu azalttığı belirtilmektedir. Bu yolla anksiyete ve depresyonu da yatıştırıcı etkileri olduğu düşünülmektedir (Arısoy vd., 2020). Stresör/inflamasyon varlığında koruyucu bir mekanizma olarak Agmatin sentezi artmakta ve NOS ile NMDA reseptör blokajları sağlanmaktadır (Halaris ve Plietz

2007). Arıcıoğlu ve Altınbaş tarafından (2003) bildirilen bir çalışmada da, beyin dokusunda stres varlığında agmatin üretiminin 5 kat arttığı ortaya konmuştur (Arıcıoğlu ve Altınbaş, 2003). Agmatinin anti-apoptotik ve BDNF sinyalizasyonunu uyarıcı etkileri de bulunmaktadır. Ayrıca hayvan deneylerinde nöroprotektif ve bilişsel iyileşme etkileri olduğu ortaya konmuştur (Arısoy vd., 2020). Putresinin de NMDA reseptör antagonizması aracılığıyla serbest radikal toksisitesini giderdiği ve apoptozu önlediği hayvan deneylerinde gösterilmiştir (Grancara vd., 2012).

Akustik irkilme refleksi (AİR), aniden ortaya çıkan güçlü bir akustik uyarana karşı iskelet kaslarında gelişen hızlı kasılma yanıtıdır. Sağlıklı bireylerde bu reflekse yol açan güçlü akustik uyarandan önce zayıf bir ön uyarının verilmesi halinde; AİR yanıtının hiç gelişmemesi veya düşük bir amplitüd olarak ortaya çıkması beklenmektedir. Bu fizyolojik yanıtsızlık/düşük yanıtlılık hali “güçlü uyarı öncesindeki inhibisyon” anlamında “prepuls inhibisyon” kavramıyla ifade edilmektedir. Şizofreni hastalarının önemli bir kısmında AİR’in prepuls inhibisyonu bozulmuş olarak saptanmıştır (Braff vd., 1978; Swerdlow vd., 1994). Akustik irkilme refleksinin (AİR) prepuls inhibisyonundaki bozulmadan, işitme varsanılarının önemli bir kısmının da nedeni olarak gösterilen (Hugdahl, 2009) talamik retiküler nükleus (TRN) yetersizliği sorumlu tutulmaktadır (You vd., 2021). Şizofreni hastalarındaki AİR’in prepuls inhibisyonundaki bozulmalar; bilişsel yetersizlikler, duyuşsal geçitleme sorunları ve beyinde yüksek doz agmatin varlığı ile ilişkilendirilmiştir. Santral sinir sisteminde yüksek doz agmatin varlığının, gerek AİR’in prepuls inhibisyonunu bozucu özelliği, gerekse anti-NMDA özelliği dolayısıyla; şizofreni spektrumundaki semptomlar ile ilişkili olabileceği hipotezi ortaya çıkmıştır (Uzbay vd., 2009; Uzbay vd., 2013).

Tüm bunlar bize; plazma agmatin, putresin spermidin, spermin, NO ve sitrülün düzeyleri ile ortak bir nörobiyolojik patogeneze köken alıyor olması olası işitme varsanıları, duyu profili anormallikleri, nörobiliş yetersizlikleri ve uyku

bozuklukları ilişkisine dair ilgi çekici bir araştırma alanı bırakmaktadır. Bu araştırmayı gerçekleştirmek amacıyla aşağıdaki hipotezler kurulmuştur:

1. Nörobiliş, uyku ve duyu profili bozulmaları; İV(+) grubunda en yüksek, SK grubunda en düşük, İV(-) grubunda ise İV(+) ve SK grupları arasında olacak şekilde sıralanacaktır.
2. ŞZS hasta gruplarında plazma NO düzeyi sağlıklı kontrollerden yüksek olacaktır.
3. Agmatinaz enzimi ve ürünlerinin (putresin, spermin, spermidin) plazma düzeyleri İV(+) grubunda; NOS enzimi ürünlerinin (NO ve sitrulin) plazma düzeyleri ise İV(-) grubunda daha yüksek olacaktır.
4. Agmatinaz, putresin, spermidin, spermin, NO ve sitrulinin plazma düzeyleri; nörobiliş, uyku ve duyu profili bozulmaları ile ilişkili olacaktır.

3. YÖNTEM VE GEREÇLER

3.1. ÖRNEKLEM

Çalışma, Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 19.12.2023 tarih ve 2023/461 numaralı kararı ile onaylanmıştır. Araştırmaya Ocak 2024 – Ağustos 2024 döneminde Bolu İzzet Baysal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Psikiyatri Kliniği'ne ve Nisan 2024 – Ağustos 2024 döneminde Bolu İzzet Baysal Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Hastanesi Toplum Ruh Sağlığı Merkezi'ne başvuran DSM-5'e göre şizofreni spektrumunda (ŞZS) yer alan 18-65 yaş arası hastalar ile bu hastaların 18 yaş üstü yakınları ve hastalar ile yaş-eğitim-cinsiyet açısından eşleştirilmiş sağlıklı kontroller (SK) alınmıştır.

Çalışma öncesi G power programı kullanılarak yapılan örneklem büyüklüğü hesaplamasında; one way ANOVA ile 3 grup karşılaştırılması için etki büyüklüğü Cohen d =0,40, istatistiksel anlamlılık $\alpha=0,05$ ve güç $(1-\beta)=0,80$ olarak belirlendiğinde çalışmaya dahil olması planlanan örneklem sayısı 66 olarak hesaplanmış ve her bir grupta 22’şer katılımcı bulunması planlanmıştır (Grup 1: İşitme varsanısı olan ŞZS grubu; Grup 2: İşitme varsanısı olmayan ŞZS grubu, Grup 3: SK). Ancak %10’luk drop out oranı göz önüne alındığında her bir gruba alınması planlanan katılımcı sayısı 26’şar kişi olarak belirlenmiştir.

Şizofreni spektrumunda yer alan hastaların kendilerinden ve yakınlarından, sağlıklı kontrollerin ise kendilerinden yazılı onam alınmıştır. Veriler gizlilik ve evrensel etik ilkeler göz önünde bulundurularak saklanmıştır.

İşitme varsanısı olan-olmayan ŞZS olguları için dahil olma kriterleri:

1. 18-65 yaş arasında olmak
2. İlkokul mezunu veya üzeri bir eğitim düzeyinde olmak
3. Çalışmaya katılmaya gönüllü olmak
4. DSM-5 kriterlerine göre “şizofreni”, “şizoaffektif bozukluk”, “tanımlanmış diğer şizofreni spektrumu ve psikozla giden diğer psikotik bozukluk” ya da “tanımlanmamış şizofreni spektrumu ve psikozla giden diğer psikotik bozukluk” tanılarından biriyle takipli olmak
5. Entelektüel yeti eksikliği (mental retardasyon) eş tanısına sahip olmamak
6. Psikiyatrik bozukluklar haricinde beyin işlevlerini etkileyebilecek bir tıbbi hastalık öyküsüne sahip olmamak

Sağlıklı kontrol grubu için dahil olma kriterleri:

1. 18-65 yaş arasında olmak

2. İlkokul mezunu veya üzeri bir eğitim düzeyinde olmak
3. Çalışmaya katılmaya gönüllü olmak
4. Psikiyatrik öyküde “geçirilmiş depresif atak” dışında psikiyatrik tanısı bulunmamak
5. Psikiyatrik öyküde ve/veya güncel ruhsal durum muayenesinde psikotik bir semptoma ve/veya bilişsel bir patolojiye sahip olmamak
6. Beyin işlevlerini etkileyebilecek bir tıbbi hastalık öyküsüne sahip olmamak

İşitme varsanısı olan-olmayan ŞZS olgu yakınları için dahil olma kriterleri:

1. 18 yaş üzeri olmak
2. Okuryazarlık veya üzeri bir eğitim düzeyinde olmak
3. Çalışmaya katılmaya gönüllü olmak
4. Aktif bir psikotik semptoma ve/veya bilişsel bir patolojiye sahip olmamak
5. Entelektüel yeti eksikliği (mental retardasyon) tanısı bulunmamak

İşitme varsanısı olan-olmayan ŞZS olguları için çalışmanın dışında tutulma kriterleri:

1. 18-65 yaş aralığının dışında olmak
2. İlkokul mezuniyetinin altında bir eğitim düzeyine sahip olmak
3. Çalışmaya katılmaya gönüllü olmamak
4. DSM-5’e göre “şizofreni”, “şizoaffektif bozukluk”, “tanımlanmış diğer şizofreni spektrumu ve psikozla giden diğer psikotik bozukluk” ya da “tanımlanmamış şizofreni spektrumu ve psikozla giden diğer psikotik bozukluk” tanılarından birine güncel olarak sahip olmamak
5. DSM-5 kriterlerine göre “başka bir tıbbi duruma bağlı psikotik bozukluk” tanısı ile takipli olmak

6. DSM-5 kriterlerine göre “maddenin/ilacın yol açtığı psikotik bozukluk” tanısı ile takipli olmak
7. DSM-5 kriterlerine göre “sanrılı bozukluk” tanısı ile takipli olmak
8. Entelektüel yeti eksikliği (mental retardasyon) eş tanısına sahip olmak
9. Psikiyatrik bozukluklar haricinde beyin işlevlerini etkileyebilecek bir tıbbi hastalık öyküsüne sahip olmak

Sağlıklı kontrol grubu için çalışmanın dışında tutulma kriterleri:

1. 18-65 yaş aralığının dışında olmak
2. İlkokul mezuniyetinin altında bir eğitim düzeyinde olmak
3. Çalışmaya katılmaya gönüllü olmamak
4. Psikiyatrik öyküde “geçirilmiş depresif atak” dışında bir psikiyatrik tanıya sahip olmak
5. Psikiyatrik öyküde ve/veya güncel ruhsal durum muayenesinde psikotik bir semptom ve/veya bilişsel bir patolojiye sahip olmak
6. Beyin işlevlerini etkileyebilecek bir tıbbi hastalık öyküsüne sahip olmak

İşitme varsanısı olan-olmayan ŞZS olgu yakınları için çalışmanın dışında tutulma kriterleri:

1. 18 yaşın altında olmak
2. Okuma-yazma bilmemek
3. Çalışmaya katılmaya gönüllü olmamak
4. Aktif bir psikotik semptom ve/veya bilişsel bir patolojiye sahip olmak
5. Entelektüel yeti eksikliği (mental retardasyon) tanısı bulunmak

3.2. VERİ TOPLAMA ARAÇLARI

3.2.1. Sosyodemografik ve Klinik Veri Formu (SDKVF)

Araştırma ekibince DSM-5'ten (APA, 2013) yararlanılarak geliştirilen Sosyodemografik ve Klinik Veri Formu (SDKVF) verileri; işitme varsanısı olan şizofreni spektrum (İV+) ve işitme varsanısı bulunmayan şizofreni spektrum (İV-) grupları için olgulara ait kayıtlı dosya bilgileri ve olgu/olgu yakını ile gerçekleştirilen klinik görüşmeler ile, SK grubu için ise katılımcılar ile gerçekleştirilen klinik görüşmeler ile yetkili araştırmacı tarafından elde edilmiştir.

Tüm gruplardaki katılımcılara ait; yaş, eğitim, cinsiyet, medeni hal, ikamet, birlikte yaşadığı kişi sayısı, meslek, çalışma durumu, vesayet durumu, kardeş sayısı, kaçınıcı çocuk olduğu, annenin doğumdaki yaşı, adli öykü, alkol-madde kullanım öyküsü, özkıyım girişim öyküsü, psikiyatrik hastalık öyküsü, psikiyatrik yatış öyküsü, tıbbi hastalık öyküsü, sigara kullanım bozukluğu öyküsü, uyku bozuklukları öyküsü, ilk uyku bozukluğu ve ilk sigara kullanım bozukluğu gelişme dönemi ilişkisi, yanı sıra ailede alkol-madde kullanımı/özkıyım/psikiyatrik hastalık/tıbbi hastalık öyküleri ile ilgili veriler SDVKF ile elde edilmiştir.

İşitme varsanısı olan-olmayan ŞZS grupları için ayrıca; psikiyatrik öyküde ve güncel algı muayenesinde işitme varsanısı durumu, psikotik belirtilerin başlama yaşı, psikotik bozukluk tanısı alma yaşı, ilk psikotik atakta tedavisiz geçen süre, güncel psikiyatrik tanısı, güncel antipsikotik tedavisi ve klorpromazin eşdeğer dozu, güncel antipsikotik dışı psikotrop kullanımı, ilk psikotik atak ile ilk uyku bozukluğu/ilk sigara kullanım bozukluğu gelişme dönemi ilişkisi, olguların psikiyatrik öyküde sahip olduğu sanrı türleri, varsanısı türleri ve dağınık konuşma varlığı ile ilgili veriler SDVKF ile elde edilmiştir. İşitme varsanlı ŞZS olgu grubu için ayrıca; işitme varsanılarının ilk psikotik atak, ilk uyku bozukluğu ve ilk sigara kullanım bozukluğu gelişme dönemleri ile ilişkisine dair veriler ortaya konmuştur. İşitme varsanısı olan-olmayan olgu

yakınları için ise; yaş, eğitim, olguya yakınlık düzeyi, meslek ve öyküde psikotik belirti varlığına dair veriler elde edilmiştir.

3.2.2. Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (PANSS)

Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (PANSS), psikotik bozukluk olgularında mevcut klinik tablonun genel şiddetinin ortaya konması, pozitif ve negatif belirtiler ile genel psikopatoloji özelliklerinin ayrı ayrı değerlendirilmesi amacıyla geliştirilmiştir (Kay vd., 1987). PANSS, 30 maddelik yarı yapılandırılmış bir görüşme ölçeği olup, ilk 7 maddesi “pozitif belirtiler” alt ölçeğine, ikinci 7 maddesi “negatif belirtiler” alt ölçeğine, son 16 maddesi “genel psikopatoloji” alt ölçeğine aittir. Her bir madde 7'li Likert (1=Yok-, 7=Çok Ağır) tipinde olup, her bir alt ölçek kendi içinde puanlanmaktadır. “Pozitif belirtiler” alt ölçeği 7-49 puan aralığında, “negatif belirtiler” alt ölçeği 7-49 puan aralığında, “genel psikopatoloji” alt ölçeği 16-112 puan aralığında değerler almakta, 3 alt ölçeğin toplam puanı “PANSS genel toplam puanını” belirlemektedir. Ölçeğin değerlendirilmesinde pozitif sendrom ölçeğinin puanından negatif sendrom ölçeğinin puanı çıkartıldığında; elde edilen puan eksi uca kayıyorsa negatif psikotik belirtilerin, artı uca kayıyorsa pozitif psikotik belirtilerin hastada ağırlıkta olduğu görülür. PANSS ile değerlendirilen psikotik bozukluk olgularındaki otistik özelliklerin şiddetini belirlemek amacıyla, 2015 yılında Kästner ve arkadaşları tarafından “PANSS-Autism-Severity-Score” (PAUSS) geliştirilmiştir. PAUSS puanı, PANSS’taki “negatif belirtiler” alt ölçeğinin 1., 3., 4., 5., 6., 7. Maddeleri ile “genel psikopatoloji” alt ölçeğinin 5. ve 15. Maddelerinden elde edilmektedir (Kästner vd., 2015). PANSS’ın Türkçe uyarlamasının geçerli ve güvenilir olarak kullanılabilir bir ölçek olduğu Kostakoğlu ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışma ile gösterilmiştir (Kostakoğlu vd., 1999). Çalışmamızda katılımcılara ait PANSS puanları; İV+ ve İV- gruplarında olgu ve olgu yakınları ile gerçekleştirilen klinik görüşmeler ile, SK grubunda ise yalnızca katılımcılar ile gerçekleştirilen klinik görüşmeler ile ortaya konmuştur.

3.2.3. Stroop Testi:

John Ridley Stroop tarafından 1935 yılında deneysel başarıml amaçlı olarak geliştirilmiş bir nöropsikolojik testtir (Stroop, 1935). Prefrontal korteksin dikkat ile ilgili işlev düzeyini yansıttığı düşünülmektedir (Bench vd., 1993). Bu testin katılımcının dikkat sürecini ve dikkat bozucu etkiye direncini ölçerek, dikkat değerlendirmesinde ‘altın standart’ olduğu belirtilmektedir (Macleod, 1992). Dikkatin yanı sıra, bilişsel esneklik ve süregelen davranış örüntülerinin dışına çıkabilme yetenekleri de Stroop testi ile değerlendirilebilmektedir.

Testin uygulanışında her biri 14.0 x 21,5 cm boyutlarında olan 4 adet beyaz kart katılımcılara verilmektedir. Her bir kartın üzerinde 4 sütun ve 6 satırda yer alacak şekilde toplam 24 öge bulunmaktadır. 1. karttaki 24 öge; tümü siyah renkte yazılmış renk isimlerinin yer aldığı kelimelerden oluşmaktadır. Bu aşamada katılımcıdan 1. karttaki tüm kelimeleri hızlı ve doğru bir şekilde okuması istenir. 2. karttaki 24 öge; farklı renklerde yazılmış renk isimlerinin yer aldığı kelimelerden oluşmaktadır. Bu aşamada katılımcıdan 2. karttaki tüm kelimeleri hızlı ve doğru bir şekilde okuması istenir. 3. karttaki 24 öge; farklı renklerdeki dairesel şekillerden oluşmaktadır. Bu aşamada katılımcıdan 3. karttaki tüm şekillerin rengini hızlı ve doğru bir şekilde söylemesi istenir. 4. karttaki 24 öge; farklı renklerde yazılmış ‘kadar’, ‘zayıf’, ‘ise’ ve ‘orta’ kelimelerinden oluşmaktadır. Bu aşamada katılımcıdan 4. karttaki tüm kelimelerin sahip olduğu renkleri söylemesi istenir. Testin son aşaması olan 5. aşamada, katılımcıdan 2. karttaki farklı renklerde yazılmış renk isimlerini okuması değil, sahip olduğu renkleri söylemesi beklenir. Stroop etkisi bu aşamada ortaya çıkmaktadır. Eğer kelimenin yazılışında kullanılan renk ile kelimenin ifade ettiği renk aynı değilse ve bunlar arasında bir çelişki varsa, renk söyleme zamanı, renk ve kelimenin aynı olduğu duruma göre uzar. Stroop bozucu etkisi (Stroop interference effect), işte bu gecikmeyle ilgilidir ve 5. kartın tamamlanma süresinden 2. kartın tamamlanma süresinin çıkarılmasıyla elde edilir. Stroop testinin her bir aşaması

“süre”, “düzeltme sayısı” ve “hata sayısı” açısından değerlendirilir. Okuma ve bilgi işleme hızı 1. ve 2. aşamada, odaklanmış dikkat 2., 3., 4. ve 5. aşamada, seçici dikkat 4. ve 5. aşamada değerlendirilmektedir. 5. aşama ayrıca yönetici işlevlerden ketleme ve inhibisyonu ölçmektedir (Yazıhan, 2017). Stroop testinin Türk toplumu için geçerli ve güvenilir bir ölçek olduğu Karakaş tarafından yapılan bir çalışma ile ortaya konmuştur (Karakaş, 2004).

3.2.4. Wisconsin Kart Eşleme Testi (WCST)

Wisconsin Kart Eşleme Testi (Wisconsin Card Sorting Test: WCST), problem çözme, strateji oluşturma, kendini düzenleme, soyutlama, kavram oluşturma, mantık kuralları çerçevesinde düşünme gibi yönetici işlevleri değerlendiren bir testtir. Ayrıca dikkati sürdürme, sebat gösterme, amaca yönelik davranışı sürdürme ve uygun olmayan tepkiyi ketleme gibi karmaşık dikkat sürecine de duyarlı olduğu belirtilmektedir (Yazıhan, 2017). İlk olarak 1948 yılında Berg tarafından geliştirilen testin güncel hali 1981’de Heaton tarafından oluşturulmuştur. Türk toplumu için standardizasyonu ise Karakaş ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilmiştir (Karakaş vd., 1999; Karakaş, 2006).

Wisconsin Kart Eşleme Testi çalışmamızdaki katılımcılara bilgisayar programı kullanılarak uygulanmıştır. Bilgisayar ekranında testin sonuna kadar aynı konumda yerleşik kalacak olan 4 adet sabit kart yer almaktadır. Bunlardan ilkinde bir adet kırmızı üçgen, ikincisinde iki adet yeşil yıldız, üçüncüsünde üç adet sarı artı işareti, dördüncüsünde ise dört adet mavi daire bulunmaktadır. Ekranda 4 adet sabit kartın dışında, her denemede değişen ve birbirinden ‘renk’, ‘şekil’ ve ‘miktar’ özellikleri açısından farklılık gösteren yanıt kartları çıkmaktadır. Her denemede değişen yanıt kartını, 4 adet sabit karttan biriyle eşlemesi katılımcıdan istenir. Eşlemenin ‘renk’, ‘şekil’ ya da ‘miktar’ özelliklerinden hangisine göre yapılması gerektiğini bulmak katılımcının görevidir ve bu konuda katılımcıya bilgi verilmez.

Katılımcıya yalnızca denemelerin ardından “doğru” veya “yanlış” olarak geri bildirim verilir. Katılımcı ardışık olarak 10 doğru yanıt verirse, eşleme özelliği değişir. 128 denemeden sonra ‘toplam doğru yanıt sayısı’, ‘toplam hata sayısı’, ‘perseveratif yanıt sayısı’, ‘non-perseveratif hata sayısı’, ‘perseveratif hata sayısı’, ‘elde edilen kategori sayısı’, ‘perseveratif hata yüzdesi’ ‘ilk kategoriye tamamlamak için gereken yanıt sayısı’, ‘kavramsal düzeydeki yanıtların yüzdesi’, ‘seti koruma başarısızlığı’ ve ‘öğrenmeyi öğrenme puanı’ alt kategorilerine ait veriler elde edilmektedir.

3.2.5. Sayı Dizisi Öğrenme Testi (SDÖT)

Wechlers Adult Intelligence Scale-Revised’in (WAIS-R) bir alt ölçeği olan bu test, en sık kullanılan global dikkat ölçeklerindendir. İşitsel öğrenme süreçlerine duyarlı olup, dikkatin yanısıra işleyen belleği de değerlendirmektedir. İleriye ve geriye doğru sayıların sıralanması şeklinde iki bölüm olarak uygulanmaktadır. İleri sayı dizisinde, katılımcının belli sıradaki rakamları aynı sırada tekrarlaması beklenir. Geri sayı dizisinde ise, belli sıradaki rakamları son söylenenden ilk söylenene doğru sayması beklenir. Testin sonunda ‘düz sayı dizisi puanı’, ‘ters sayı dizisi puanı’ ve ‘SDÖT toplam puanı’ ortaya çıkmaktadır. Orijinal formu 1943’te Zangwill tarafından oluşturulan testin Türkçe formu BİLNOT Bataryası’nın standardizasyonu kapsamında geliştirilmiştir (Karakaş vd., 1996)

3.2.6. Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi (PUKİ)

Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi (PUKİ), katılımcının son bir aylık süredeki uyku kalitesi ve uyku bozukluğunun değerlendirilmesi amacıyla geliştirilmiştir (Buysse vd., 1989). PUKİ, toplamda 24 maddeden oluşan 11 soru içerir. Ölçeğin değerlendirilmesinde “öznel uyku kalitesi”, “uyku latansı”, “uyku süresi”, “alışılmış uyku etkinliği”, “uyku bozukluğu”, “uyku ilacı kullanımı” ve “gündüz işlev bozukluğu” olmak üzere 7 bileşenden oluşan 18 maddelik ilk 9 soru puanlamaya

katılır. Her bir bileşen 0-3 puan üzerinden değerlendirilir ve 7 bileşendeki puanların toplanmasıyla 0-21 puan aralığında bir “PUKİ skoru” elde edilir (Esenyel, 2012). PUKİ skorunun 5’in altında olması “iyi uyku kalitesi”ni, 5 ve üzeri olması ise “kötü uyku kalitesi”ni göstermektedir (Pehlivan vd., 2019). Bu ölçeğin Türk toplumunda geçerlik ve güvenilirliği 1996 yılında Ağargün ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen bir çalışma ile gösterilmiştir (Ağargün vd., 1996). Çalışmamızda katılımcılara ait PUKİ puanları; İV+ ve İV- gruplarında olgu ve olgu yakınları ile gerçekleştirilen klinik görüşmeler ile, SK grubunda ise yalnızca katılımcılar ile gerçekleştirilen klinik görüşmeler ile ortaya konmuştur.

3.2.7. Adölesan/Yetişkin Duyu Profili Anketi (AYDPA)

Adölesan/Yetişkin Duyu Profili Anketi (AYDPA), 2002 yılından bu yana kullanılan ve 60 maddeden oluşan standart bir testtir. 11 yaş üstü adölesan ve erişkinlerin; koku, tat, dile dokunma ve tene dokunma uyaranları ile görsel ve vestibüler uyaranlara verdiği tepkileri, yanı sıra günlük yaşam aktivitelerine katılım ve eğilimlerini değerlendirir. AYDPA, Dunn'ın duyuşal işleme teorisine dayalı olarak geliştirilmiştir ve her biri 15 maddeden oluşan dört alt kategoriye ayrılır: Düşük kayıt, duyuşal arayış, duyuşal hassasiyet ve duyuşal kaçınma (Metz vd., 2019). Anketin sonunda bireyler; dört alt kategorinin her biri için “çoğu insandan çok daha fazla”, “çoğu insandan biraz daha fazla”, “çoğu insana benzer”, “çoğu insandan biraz daha az” ya da “çoğu insandan çok daha az” şeklinde değerlendirilir. Bu değerlendirmede bireylerin 3 ayrı yaş skalasının (11-18 yaş, 18-65 yaş, 65 yaş üstü) hangisinde yer aldığına bağlı olarak farklı skor aralıkları baz alınmaktadır (Brown ve Dunn, 2002). Aydın ve arkadaşlarının 2015 yılında yaptığı çalışmada AYDPA'nın Türkçe versiyonunun Türk toplumundaki 11 yaş üstü bireyler için duyuşal işleme becerilerini değerlendirmede geçerli ve güvenilir bir araç olduğu gösterilmiştir (Aydın, 2015). Bu anket 18-65 yaş aralığındaki katılımcıların yer aldığı çalışmamızda; İV+ ve

İV- gruplarında olgu ve olgu yakınlarından birlikte alınan yanıtlar, SK grubunda ise yalnızca katılımcılardan alınan yanıtlar doğrultusunda doldurulmuştur.

3.2.8. Kan Tetkiki

Katılımcılara ait venöz kan örnekleri 12 saatlik açlığı takiben oturur vaziyette antekübital venden alınmıştır. Sarı kapaklı serum seperator tüplere 5 mililitre (ml) miktarında alınan kan örnekleri 2 saat içinde Bolu İzzet Baysal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı'na ulaştırılmıştır. 1500xg'de santrifüj edildikten sonra serum numuneleri Eppendorf tüplerine ayrılmış ve ELISA kitleri çalışılana kadar -80 °C'de saklanmıştır. Katılımcılardan kan örneği elde etme işlemleri tamamlandığında, serum numuneleri aynı anda oda sıcaklığına getirilmiş ve agmatin üreohidrolaz, putresin, spermin, spermidin, nitrik oksit ve sitrulin ELISA kitleri ile çalışma yapılmıştır.

ELISA ölçümü için Human Putrescine ELISA Kit'i (Shanghai Coon Koon Biotech Co. Ltd, Shanghai, Çin, duyarlılık 0,1 nmol/ml, tespit aralığı: 1-32 nmol/ml, kod: CK-bio-28709), Human Spermine (SM) ELISA Kit'i (Shanghai Coon Koon Biotech Co. Ltd, Shanghai, Çin, duyarlılık 0,1 ng/ml, tespit aralığı: 1-20 ng/ml, kod: CK-bio-20779), Human Spermidine (SMD) ELISA Kit'i (Shanghai Coon Koon Biotech Co. Ltd, Shanghai, Çin, duyarlılık 10,0 pg/ml, tespit aralığı: 100-6000 pg/ml, kod: CK-bio-20735), Human Agmatine ureohydrolase (AGMAT) ELISA Kit'i (Shanghai Coon Koon Biotech Co. Ltd, Shanghai, Çin, duyarlılık 10,0 pg/ml, tespit aralığı: 20-2000 pg/ml, kod: CK-bio-26118), Human Nitrik Oksit (NO) ELISA Kit'i (Shanghai Coon Koon Biotech Co. Ltd, Shanghai, Çin, duyarlılık 1 µmol/L, tespit aralığı: 10-600 µmol/L, kod: CK-bio-12662) ve Human Sitrullin ELISA Kit'i (Shanghai Coon Koon Biotech Co. Ltd, Shanghai, Çin, duyarlılık 0,1 µg/ml, tespit aralığı: 0,2-8 µg/ml, kod: CK-bio-10873) kullanılmıştır.

3. 3. İSTATİKSEL METOD

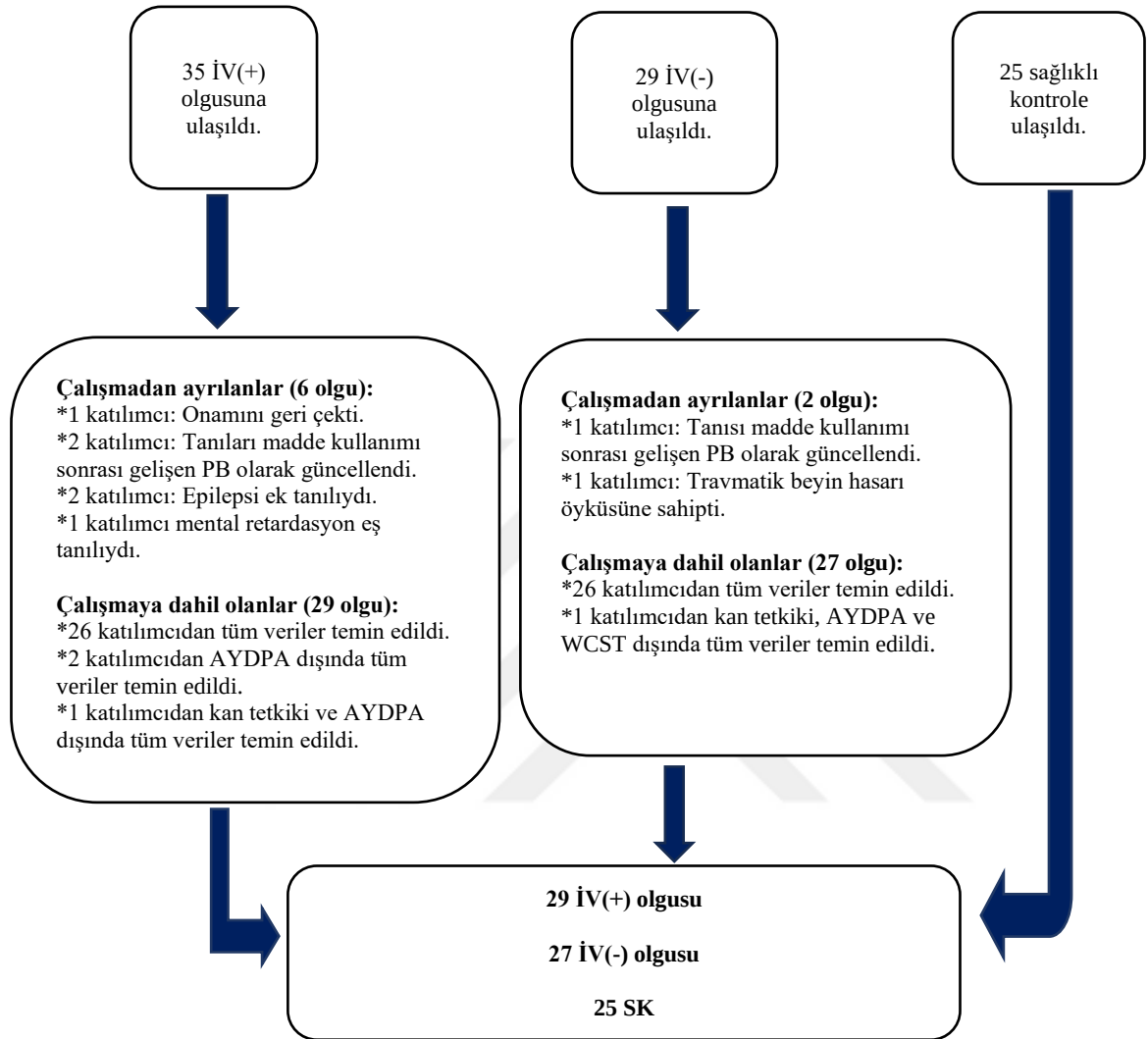
İstatiksel analiz, IBM SPSS 22.0 paket programı kullanılarak yapılmıştır. Kategorik verilerde istatistiksel karşılaştırmalar ki kare testi ile yapılmıştır. Sürekli verilerin normal dağılıp dağılmadığı Kolmogrov-Smirnoff testi ile analiz edilmiştir. Üç grup karşılaştırması için istatistiksel analiz; sürekli veriler normal dağıldığında one way ANOVA testi ile, normal dağılmadığında Kruskal-Wallis testi ile yapılmıştır. One way ANOVA testleri sonrası grupların hangilerinin birbirinden farklı olduğu Posthoc Bonferroni düzeltmesi yapılarak değerlendirilmiştir. İki grup karşılaştırması için istatistiksel analiz; sürekli veriler normal dağıldığında student t testi ile, normal dağılmadığında Mann Whitney U testi ile yapılmıştır. İki grup arasında sürekli değişkenleri ayırt etmeye yönelik receiver operating characteristic (ROC) analizi yapılmış, kesme değerleri Youden İndeksi ile belirlenmiştir. Klinik değişkenler arasındaki korelasyon normal dağılım kriterlerine göre Pearson ya da Spearman korelasyon analizleri ile incelenmiştir. Şizofreni spektrum grubunda olmayı yordayan faktörlere ilişkin ve işitme varsanısı olan şizofreni spektrum grubunda olmayı yordayan faktörlere ilişkin lojistik regresyon analizi yapılmıştır. PANSS pozitif belirti puanı ve PANSS toplam puanını belirleyen değişkenleri saptamak için lineer regresyon analizi uygulanmıştır. İstatistiksel anlamlı farklılık düzeyi <0.05 olarak alınmış, 0.05-0.07 aralığı sınırdan önemlilik olarak kabul edilmiştir.

4.BULGULAR

4.1. Çalışma Örneklemine Belirlenmesi

Çalışma örnekleminin oluşturulma süreci Şekil 4.1.de özetlenmiştir. Çalışma kapsamında şizofreni spektrumunda (ŞZS) yer alan 64 olguya ve 25 sağlıklı kontrole (SK) ulaşılmıştır. Ulaşılan 35 işitme varsanlı ŞZS (İV+) olgusundan 1'inin yakını

onamını geri çekmiştir. Kendisi ve yakını çalışmaya katılmaya gönüllü olan 34 İV(+) olgusu arasından; 2 katılımcı tanıları ‘madde kullanımı sonrası gelişen PB’ olarak güncellendiği için, 2 katılımcı sahip oldukları epilepsi ek tanıları ‘beyin işlevlerini etkileyebilecek tıbbi hastalık öyküsü’ kabul edildiği için, 1 katılımcı ‘mental retardasyon’ eş tanısına sahip olduğu için çalışmadan çıkarılmıştır. İV(+) grubunda çalışmaya dahil olma kriterlerini karşılayan 29 olgu arasında 2 katılımcıdan AYDPA verileri, 1 katılımcıdan ise kan tükiki ve AYDPA verileri temin edilememiştir. Böylece İV(+) grubunda verilerin tümüyle sağlandığı katılımcı sayısı 26, kısmen sağlandığı katılımcı sayısı 29 olmuştur. Ulaşılan 29 işitme varsanısı bulunmayan ŞZS (İV-) olgusundan; 1 katılımcı tanısı ‘madde kullanımı sonrası gelişen PB’ olarak güncellendiği için, 1 katılımcı sahip olduğu travmatik beyin hasarı geçmişi ‘beyin işlevlerini etkileyebilecek tıbbi hastalık öyküsü’ kabul edildiği için çalışmadan çıkarılmıştır. Dahil olma kriterlerini karşılayan ve kendisinden ve yakınından onam alınan 27 katılımcılı İV(-) grubunda; 1 olgudan kan tükiki, AYDPA, WCST ve PUKİ verileri temin edilememiştir. Böylece İV(-) grubunda verilerin tümüyle sağlandığı katılımcı sayısı 26, kısmen sağlandığı katılımcı sayısı 27 olmuştur. Çalışma 29 İV(+) olgusu, 27 İV(-) olgusu ve 25 SK olmak üzere toplam 81 katılımcı ile tamamlanmıştır.



Şekil 4.1. Çalışma Örneklerinin Belirlenmesi

4.2. Sosyodemografik-Klinik Verilerin ve PANSS, Uyku Profili, Stroop, WCST, SDÖT, AYDPA Verilerinin Karşılaştırılması

4.2.1. Sosyodemografik Özelliklerin Karşılaştırılması

4.2.1.1. Şizofreni Spektrum Hasta ve Sağlıklı Kontrol Gruplarının Sosyodemografik Özelliklerinin Karşılaştırılması

Şizofreni spektrum hasta (ŞZS) ve sağlıklı kontrol (SK) gruplarının sosyodemografik özellikleri karşılaştırıldığında; medeni durum, vesayet durumu, aktif çalışma durumu ve meslek özellikleri açısından anlamlı fark ($p<0,05$) saptanmıştır. Şehirde/kırsalda/bakımevinde ikamet özelliği iki grup arasında sınırda önemlilik ($p=0,065$) göstermiştir .

Katılımcıların yaş, cinsiyet, eğitim düzeyi, kardeş sayısı, kaçınıcı çocuk olduğu ve hanede birlikte yaşadığı kişi sayısı özellikleri ŞZS ve SK grupları arasında anlamlı fark göstermemiştir.

ŞZS ve SK gruplarının sosyodemografik özelliklerinin karşılaştırılması Tablo 4.2.1.1’de gösterilmiştir.

Tablo 4.2.1.1. Şizofreni Spektrum Hasta ve Sağlıklı Kontrol Gruplarının Sosyodemografik Özelliklerinin Karşılaştırılması

	ŞZS (n=56)	SK (n=25)	P	Grup farkı
Yaş	40,57±11,87	41,16±11,56	$p=0,836$ ^t	
Cinsiyet				
Erkek	37 (%66,1)	13 (%52)	$p=0,229$ ^{z2}	
Kadın	19 (%33,9)	12 (%48)		
Eğitim Düzeyi				
İlk-ortaokul	19 (%33,9)	8 (%32)	$p=0,811$ ^{z2}	
Lise	29 (%51,8)	12 (%48,0)		
Ön lisans-Lisans	8 (%14,3)	5 (%20,0)		
Toplam Eğitim Yılı	11 (2)	12 (3,25)	$p=0,806$ ^M	
Medeni Durum				
Bekar	34 (%60,7)	7 (%28,0)	$p=0,006$ ^{z2 *}	ŞZS>SK
Evli	15 (%26,8)	16 (%64,0)		
Ayrı/Dul	7 (%12,5)	2 (% 8,0)		

Kaç kardeş	3 (1)	3 (2,75)	p=0,635 ^M	
Kaçıncı çocuk	2 (2)	2 (2,75)	p=0,531 ^M	
Yaşadığı kişi sayısı	2 (2)	2,5 (2)	p=0,390 ^M	
İkamet yeri				
Şehir	38 (%67,9)	23 (%92,0)		
Kırsal	17 (30,4%)	2 (%8,0)	p=0,065 ^{χ²}	ŞZS>SK
Bakımevi	1 (%1,8)	0 (%0,0)		
Vesayet	10 (%17,9)	0 (%0,00)	p=0,024 ^{χ²}	ŞZS>SK
Aktif Çalışma	5 (%8,9)	22 (%88,0)	p<0,001 ^{χ²}	ŞZS<SK
Meslek				
Yok	32 (%57,1)	2 (%8,0)	p<0,001 ^{χ²}	ŞZS>SK
İşçi	14 (%25,0)	10 (%40,0)		
Tarım/çiftçi	2 (%3,6)	1 (%4,0)		
Memur	4 (%7,1)	12 (%48,0)		
Serbest	3 (%5,4)	0 (%0,0)		
Öğrenci	1 (%1,8)	0 (%0,0)		

Kategorik değişkenlerde karşılaştırmalar ki kare testi (^{χ²}) ile yapılmış, n, (%) ve p değerleri verilmiştir. Normal dağılan sürekli değişkenlerde karşılaştırmalar t testi (^t) ile yapılmış, ortalama±standart sapma ve p değerleri gösterilmiştir. Normal dağılmayan sürekli değişkenlerde karşılaştırmalar Mann Whitney U testi (^M) ile yapılmış, median (IR) ve p değerleri gösterilmiştir. Grup farkları istatistiksel anlamlı fark (p <0,05*) ya da sınırda önemlilik (0,05<p<0,07) gösteren değerler için verilmiştir. IR: Çeyrekler açıklığı (interquartile range)

4.2.1.2. İşitme Varsanısı Olan-Olmayan Şizofreni Spektrum ve Sağlıklı Kontrol Gruplarının Sosyodemografik Özelliklerinin Karşılaştırılması

İşitme varsanısı olan ŞZS grubu (İV+), işitme varsanısı bulunmayan ŞZS grubu (İV-) ve sağlıklı kontrol (SK) grubunun sosyodemografik özellikleri karşılaştırıldığında; medeni durum, vesayet durumu, aktif çalışma durumu ve meslek özellikleri açısından anlamlı fark (p<0,05) saptanmıştır.

Katılımcıların yaş, cinsiyet, eğitim düzeyi, kardeş sayısı, kaçınıcı çocuk olduğu, hanede birlikte yaşadığı kişi sayısı ve ikamet yeri özellikleri İV(+), İV(-) ve SK grupları arasında anlamlı fark göstermemiştir.

İV(+), İV(-) ve SK gruplarının sosyodemografik özelliklerinin karşılaştırılması Tablo 4.2.1.2'de gösterilmiştir.

Tablo 4.2.1.2. İşitme Varsanısı Olan-Olmayan Şizofreni Spektrum ve Sağlıklı Kontrol Gruplarının Sosyodemografik Verilerinin Karşılaştırılması

		İV(+) (n=29)	İV(-) (n=27)	SK (n=25)	P	Grup farkı
Yaş		41,31±10,43	39.78±13,41	41,16±11,56	p=0,871 ^a	
Cinsiyet	Erkek	17 (%58,6)	20 (%74,1)	13 (%52)	p=0,239 ^{z2}	
	Kadın	12 (%41,4)	7 (%25,9)	12 (%48)		
Eğitim Düzeyi	İlk-ortaokul	10 (%34,5)	9 (%33,3)	8 (%32)	p=0,638 ^{z2}	
	Lise	13 (%44,8)	16 (%59,3)	12 (%48,0)		
	Ön lisans-Lisans	6 (%20,7)	2 (%7,4)	5 (%20,0)		
Toplam Eğitim Yılı		12 (2,5)	11 (4)	12 (3,25)	p=0,551 ^k	
Medeni Durum	Bekar	16 (%55,2)	18 (%66,7)	7 (%28,0)		
	Evli	8 (%27,6)	7 (%25,9)	16 (%64,0)	p=0,019 ^{z2*}	İV(+)=İV(-)<SK
	Ayrı/Dul	5 (%17,2)	2 (%7,4)	2 (%8,0)		
Kaç kardeş		3 (1)	3 (2)	3 (2,75)	p=0,888 ^k	
Kaçıncı çocuk		1,5 (1,25)	3 (3)	2 (2,75)	p=0,569 ^k	
Yaşadığı kişi sayısı		2,5 (2,25)	2 (2)	2,5 (2)	p=0,689 ^k	
İkamet yeri	Şehir	20 (%69,0)	18 (%66,7)	23 (%92,0)	p=0,134 ^{z2}	
	Kırsal	9 (%31,0)	8 (%29,6)	2 (%8,0)		
	Bakımevi	0 (%0)	1 (%3,7)	0 (%0,0)		
Vesayet		4 (%13,8)	6 (%22,2)	0 (%0,00)	p=0,05 ^{z2*}	İV(+)=İV(-)>SK
Aktif Çalışma		4 (%13,8)	1 (%3,7)	22 (%88,0)	p<0,001 ^{z2*}	İV(+)=İV(-)<SK
Meslek	Yok	15 (%51,7)	17 (%63,0)	2 (%8,0)	p<0,001 ^{z2*}	İV(+)=İV(-)>SK
	İşçi	8 (%27,6)	6 (%22,2)	10 (%40,0)		
	Tarım/çiftçi	2 (%6,9)	0 (%0,0)	1 (%4,0)		
	Memur	3 (%10,3)	1 (%3,7)	12 (%48,0)		
	Serbest	1 (%3,4)	2 (%7,4)	0 (%0,0)		
	Öğrenci	0 (%0,0)	1 (%3,7)	0 (%0,0)		

Kategorik değişkenlerde karşılaştırmalar ki kare testi (^{z2}) ile yapılmış, n, (%) ve p değerleri verilmiştir. Normal dağılım sürekli değişkenlerde karşılaştırmalar One Way Anova (^a) ile yapılmış, ortalama±standart sapma ve p değerleri gösterilmiştir. Normal

dağılmayan sürekli değişkenlerde karşılaştırmalar Kruskal Wallis (^k) ile yapılmış, median (IR) ve p değerleri gösterilmiştir. Grup farkları istatistiksel anlamlı fark (p <0,05*) gösteren değerler için verilmiştir. IR: Çeyrekler açıklığı (interquartile range)

4.2.2. Psikiyatrik ve Tıbbi Öykü Bilgilerinin Karşılaştırılması

4.2.2.1. Şizofreni Spektrum Hasta ve Sağlıklı Kontrol Gruplarının Psikiyatrik ve Tıbbi Öykü Bilgilerinin Karşılaştırılması

ŞZS ve SK gruplarının psikiyatrik ve tıbbi öykü bilgileri karşılaştırıldığında; 18 yaş öncesi psikiyatri başvurusu, 18 yaş sonrası psikotik bozukluk dışı psikiyatrik tanı, psikiyatrik yatış varlığı, özkıyım girişim varlığı, adli olay varlığı ve türü, adli ceza öyküsü ve güncel sigara kullanım miktarı özellikleri açısından anlamlı fark (p<0,05) saptanmıştır.

Katılımcılara ait ‘annenin doğumdaki yaşı’, alkol kullanım bozukluğu öyküsü, madde kullanım bozukluğu öyküsü, tıbbi hastalık öyküsü, sigara kullanım öyküsü ve başlama yaşı özellikleri ŞZS ve SK grupları arasında anlamlı fark göstermemiştir.

ŞZS ve SK gruplarının psikiyatrik ve tıbbi öykü bilgilerinin karşılaştırılması Tablo 4.2.2.1’de gösterilmiştir.

Tablo 4.2.2.1. Şizofreni Spektrum Hasta ve Sağlıklı Kontrol Gruplarının Psikiyatrik ve Tıbbi Öykü Bilgilerinin Karşılaştırılması

	ŞZS (n=56)	SK (n=25)	p	Grup farkı
Annenin doğumdaki yaşı	26,55±6,16	27,12±7,06	p=0,716 [†]	
18 yaş öncesi psikiyatri başvurusu var	11 (%19,6)	0 (%0,0)	p=0,017 ^{z2*}	ŞZS>SK
Tanı almadı	3 (%5,36)			
OSB/DEHB	2 (%3,57)			
Psikotik Bozukluk	3 (%5,36)			
Anksiyete/OKB	3 (%5,36)			
18 yaş sonrası psikotik bozukluk dışı tanısı var	30 (%53,6)	6 (%24,0)	p=0,007 ^{z2*}	ŞZS>SK
Nevrotik Bozukluk	14 (%25,0)	6 (%24,0)		
Bipolar Bozukluk	16 (%28,6)	0 (%0,0)		
Psikiyatrik yatış öyküsü	45 (%80,4)	0 (%0,0)	p<0,001 ^{z2*}	ŞZS>SK
Özkıyım girişimi	10 (%17,9)	0 (%0,0)	p=0,024 ^{z2*}	ŞZS>SK

Adli olay öyküsü var	26 (%46,4)	1 (%4,0)	p<0,001 ^{z2*}	ŞZS>SK
Zorunlu tedavi/kontrol	2 (%3,6)	0 (%0,0)		
Şiddet içermeyen suç	1 (%1,8)	0 (%0,0)		
Minimal şiddet suçu	8 (%14,3)	1 (%4,0)		
Orta derece şiddet suçu	10 (%17,9)	0 (%0,0)		
Ağır şiddet suçu	1 (%1,8)	0 (%0,0)		
Birden çok suç	4 (%7,1)	0 (%0,0)		
Adli ceza öyküsü	43 (%76,8)	0 (%0,0)	p=0,009 ^{z2*}	ŞZS>SK
Alkol kullanım bozukluğu	3 (%5,4)	0 (%0,0)	p=0,238	
Madde kullanım bozukluğu	2 (%3,6)	0 (%0,0)	p=0,339	
Sigara kullanım bozukluğu	35 (%62,5)	11 (%44,0)	p=0,121	
Sigara kullanımı (paket/gün)	1,5 (1)	1 (0,5)	p=0,036 ^{M*}	ŞZS>SK
Sigaraya başlama yaşı	20 (7)	18 (5,25)	p=0,229 ^M	
Tıbbi hastalık öyküsü	36 (%64,3)	17 (%68,0)	p=0,745	

Kategorik değişkenlerde karşılaştırmalar ki kare testi (^{z2}) ile yapılmış, n, (%) ve p değerleri verilmiştir. Normal dağılan sürekli değişkenlerde karşılaştırmalar t testi (^t) ile yapılmış, ortalama±standart sapma ve p değerleri gösterilmiştir. Normal dağılmayan sürekli değişkenlerde karşılaştırmalar Mann Whitney U testi (^M) ile yapılmış, median (IR) ve p değerleri gösterilmiştir. Grup farkları istatistiksel anlamlı fark (p <0,05*) gösteren değerler için verilmiştir. IR: Çeyrekler açıklığı (interquartile range), OSB: Otizm spektrum bozukluğu, DEHB:Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu, OKB: Obsesif kompulsif bozukluk

4.2.2.2. İşitme Varsanısı Olan-Olmayan Şizofreni Spektrumu ve Sağlıklı Kontrol Gruplarının Psikiyatrik ve Tıbbi Öykü Bilgilerinin Karşılaştırılması

İV(+), İV(-) ve SK gruplarının psikiyatrik ve tıbbi öykü bilgileri karşılaştırıldığında; 18 yaş öncesi psikiyatri başvurusu, 18 yaş sonrası psikotik bozukluk dışı psikiyatrik tanı, psikiyatrik yatış varlığı, sayısı ve süresi, özkıyım girişim varlığı ve sayısı, adli olay varlığı ve türü, adli ceza öyküsü ve güncel sigara kullanım miktarı özellikleri açısından anlamlı fark (p<0,05) saptanmıştır.

Katılımcılara ait ‘annenin doğumdaki yaşı’, özkıyım girişim içeriği, alkol kullanım bozukluğu öyküsü, madde kullanım bozukluğu öyküsü, tıbbi hastalık öyküsü, sigara kullanım öyküsü ve başlama yaşı özellikleri İV(+), İV(-) ve SK grupları arasında anlamlı fark göstermemiştir.

İV(+), İV(-) ve SK gruplarının psikiyatrik ve tıbbi öykü bilgilerinin karşılaştırılması Tablo 4.2.2.2’de gösterilmiştir.

Tablo 4.2.2.2. İditme Varsanısı Olan-Olmayan Şizofreni Spektrum ve Sağlıklı Kontrol Gruplarının Psikiyatrik ve Tıbbi Öykü Bilgilerinin Karşılaştırılması

	İV(+) (n=29)	İV(-) (n=27)	SK (n=25)	P	Grup farkı
Annenin doğumdaki yaşı	25,66±5,41	27,52±6,85	27,12±7,06	p=0,524 ^a	
18 yaş öncesi psikiyatri başvurusu var	4 (%13,9)	7 (%25,9)	0 (%0,0)	p=0,024 ^{z2*}	İV(+)=İV(-)>SK
Tanı almadı	2 (%6,9)	1 (%3,7)			
OSB/DEHB	1 (%3,5)	1 (%3,7)			
Psikotik	0 (%0,0)	3 (%11,1)			
Anksiyete/OKB	1 (%3,5)	2 (%7,4)			
18 yaş sonrası psikotik bozukluk dışı tanısı var	17 (%58,6)	13 (%48,1)	6 (%24,0)	p=0,024 ^{z2*}	İV(+)=İV(-)>SK
Nevrotik Bozukluk	7 (%24,1)	7 (%25,9)	6 (%24,0)		
Bipolar Bozukluk	10 (%34,5)	6 (%22,2)	0 (%0,0)		
Psikiyatrik yatış öyküsü	28 (%96,6)	17 (%63,0)	0 (%0,0)	p<0,001 ^{z2*}	İV(+)>İV(-)>SK
Psikiyatrik yatış sayısı	3 (0-10)	5 (2-9)	-	p=0,004 ^{M*}	İV(+)<İV(-)
Psikiyatrik yatış süresi (hafta)	9 (0-35)	6 (6-52)	-	p=0,011 ^{M*}	İV(+)>İV(-)
Özkıyım girişimi öyküsü var	7 (%24,1)	3 (11,1)	0 (%0,0)	p=0,026 ^{z2*}	İV(+)=İV(-)>SK
Özkıyım girişimi içeriği					
Şiddet içeren	3 (%10,3)	1 (%3,7)	0 (%0,0)	p=0,081 ^{z2}	
Şiddet içermeyen	3 (%10,3)	0 (%0,0)	0 (%0,0)		
Birden çok içerik	1 (%3,4)	2 (%7,4)	0 (%0,0)		
Özkıyım girişim sayısı	1 (1-4)	2 (2-7)	-	p=0,028 ^{M*}	İV(+)<İV(-)
Adli olay öyküsü var	14 (%48,3)	12 (%44,4)	1 (%4,0)	p=0,01 ^{z2*}	İV(+)=İV(-)>SK
Adli olayın türü				p=0,02 ^{z2*}	İV(+)=İV(-)>SK
Zorunlu tedavi/kontrol	1 (%3,4)	1 (%3,7)	0 (%0,0)		
Şiddet içermeyen suç	1 (%3,4)	0 (%0,0)	0 (%0,0)		
Minimal şiddet suçu	3 (%10,3)	5 (%18,5)	1 (%4,0)		
Orta derece şiddet suçu	4 (%13,8)	6 (%22,2)	0 (%0,0)		
Ağır şiddet suçu	1 (%3,4)	0 (%0,0)	0 (%0,0)		
Birden çok suç	4 (%13,8)	0 (%0,0)	0 (%0,0)		
Adli ceza öyküsü	7 (%24,1)	6 (%22,2)	0 (%0,0)	p=0,031 ^{z2*}	İV(+)=İV(-)>SK

Alkol kullanım bozukluğu	1 (%3,4)	2 (%7,4)	0 (%0,0)	p=0,367 ^{χ2}	
Madde kullanım bozukluğu	1 (%3,4)	1 (%3,7)	0 (%0,0)	p=0,632 ^{χ2}	
Sigara kullanım bozukluğu	20 (%68,97)	15 (%55,56)	11 (%44,0)	p=0,179	
Sigara kullanımı (paket/gün)	1,5 (2,25)	1 (1,25)	1 (0,5)	p=0,053^k	İV(+)>SK
Sigaraya başlama yaşı	21,5 (9,5)	17 (6)	18 (5,25)	p=0,125 ^k	
Tıbbi hastalık öyküsü	18 (%62,1)	18 (%66,7)	17 (%68,0)	p=0,889 ^{χ2}	

Kategorik değişkenlerde karşılaştırmalar ki kare testi (^{χ2}) ile yapılmış, n, (%) ve p değerleri verilmiştir. Normal dağılan sürekli değişkenlerde karşılaştırmalar One Way Anova (^a) ile yapılmış, ortalama±standart sapma ve p değerleri gösterilmiştir. Normal dağılmayan sürekli değişkenlerde karşılaştırmalar Kruskal Wallis (^k) ile yapılmış, median (IR) ve p değerleri gösterilmiştir. İV(-) grubunda psikiyatrik yatış sayısı, psikiyatrik yatış süresi ve özkiyım girişim sayısı için (IR) değerleri hesaplanamamış, İV(+) ve İV(-) gruplarında bu parametrelerin yayılım ölçütü median (min-max) olarak gösterilmiştir. Grup farkları istatistiksel anlamlı fark (p <0,05*) ya da sınırda önemlilik 0,05<p<0,07 gösteren değerler için verilmiştir. IR: Çeyrekler açıklığı (interquartile range), OSB: Otizm spektrum bozukluğu, DEHB:Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu, OKB: Obsesif kompulsif bozukluk

4.2.3. Psikiyatrik ve Tıbbi Soygeçmiş Özelliklerinin Karşılaştırılması

4.2.3.1. Şizofreni Spektrum Hasta ve Sağlıklı Kontrol Gruplarının Psikiyatrik ve Tıbbi Soygeçmiş Özelliklerinin Karşılaştırılması

ŞZS ve SK gruplarının psikiyatrik ve tıbbi soygeçmiş özellikleri karşılaştırıldığında; ‘ailede psikotik bozukluk’ ve ‘ailede psikotik bozukluk dışı psikiyatrik hastalık’ özellikleri açısından anlamlı fark (p<0,05) saptanmıştır.

Katılımcılara ait ailede alkol kullanım bozukluğu öyküsü, ailede madde kullanım bozukluğu öyküsü, ailede özkiyım öyküsü ile birinci derece yakınlarında ve kardeşlerinde tıbbi hastalık öyküsü özellikleri ŞZS ve SK grupları arasında anlamlı fark göstermemiştir.

ŞZS ve SK gruplarının psikiyatrik ve tıbbi soygeçmiş özelliklerinin karşılaştırılması Tablo 4.2.3.1’de gösterilmiştir.

Tablo 4.2.3.1. Şizofreni Spektrum Hasta ve Sağlıklı Kontrol Gruplarının Psikiyatrik ve Tıbbi Soygeçmiş Özelliklerinin Karşılaştırılması

ŞZS (n=56)	SK (n=25)	P	Grup farkı
---------------	--------------	---	------------

Ailede psikotik bozukluk	11 (%19,6)	0 (%0,0)	p=0,017 χ^2 *	ŞZS>SK
Ailede psikotik bozukluk dışı psikiyatrik hastalık	38 (%67,9)	9 (%36,0)	p=0,007 χ^2 *	ŞZS>SK
Ailede alkol kullanım bozukluğu	18 (%32,1)	4 (%16,0)	p=0,131 χ^2	
Ailede madde kullanım bozukluğu	6 (%10,7)	2 (%8,0)	p=0,705 χ^2	
Ailede özkıyım öyküsü	5 (%8,9)	0 (%0,0)	p=0,123 χ^2	
Annede tıbbi hastalık	42 (%75,0)	20 (%80,0)	p=0,624 χ^2	
Babada tıbbi hastalık	42 (%75,0)	14 (%56,0)	p=0,087 χ^2	
Çocuklarında tıbbi hastalık	6 (%10,7)	5 (%20,0)	p=0,260 χ^2	
Kardeşlerinde tıbbi hastalık	29 (%51,8)	9 (%36,0)	p=0,188 χ^2	

Kategorik değişkenlerde karşılaştırmalar ki kare testi (χ^2) ile yapılmış, n, (%) ve p değerleri verilmiştir. Grup farkları istatistiksel anlamlı fark (p < 0,05) gösteren değerler için verilmiştir.

4.2.3.2. İşitme Varsanısı Olan-Olmayan Şizofreni Spektrum ve Sağlıklı Kontrol Gruplarının Psikiyatrik ve Tıbbi Soygeçmiş Özelliklerinin Karşılaştırılması

İV(+), İV(-) ve SK gruplarının psikiyatrik ve tıbbi soygeçmiş özellikleri karşılaştırıldığında; ‘ailede psikotik bozukluk’ ve ‘ailede psikotik bozukluk dışı psikiyatrik hastalık’ özellikleri açısından anlamlı fark (p<0,05) saptanmıştır.

Katılımcılara ait ailede alkol kullanım bozukluğu öyküsü, ailede madde kullanım bozukluğu öyküsü, ailede özkıyım öyküsü ile birinci derece yakınlarında ve kardeşlerinde tıbbi hastalık öyküsü özellikleri İV(+), İV(-) ve SK grupları arasında anlamlı fark göstermemiştir.

İV(+), İV(-) ve SK gruplarının psikiyatrik ve tıbbi soygeçmiş özelliklerinin karşılaştırılması Tablo 4.2.3.2’de gösterilmiştir.

Tablo 4.2.3.2. İşitme Varsanısı Olan-Olmayan Şizofreni Spektrum ve Sağlıklı Kontrol Gruplarının Psikiyatrik ve Tıbbi Soygeçmiş Özelliklerinin Karşılaştırılması

	İV(+) (n=29)	İV(-) (n=27)	SK (n=25)	P	Grup farkı
--	-----------------	-----------------	--------------	---	------------

Ailede psikotik bozukluk	5 (%17,2)	6 (%22,2)	0 (%0,0)	p=0,05 ^{χ²*}	İV(+)=İV(-)>SK
Ailede psikotik bozukluk dışı psikiyatrik hastalık	21 (%72,4)	17 (%63,0)	9 (%36,0)	p=0,021 ^{χ²*}	İV(+)=İV(-)>SK
Ailede alkol kullanım bozukluğu	10 (%34,5)	8 (%29,6)	4 (%16,0)	p=0,295 ^{χ²}	
Ailede madde kullanım bozukluğu	4 (%13,8)	2 (%7,4)	2 (%8,0)	p=0,676 ^{χ²}	
Ailede özkıyım öyküsü	3 (%10,3)	2 (%7,4)	0 (%0,0)	p=0,274 ^{χ²}	
Annede tıbbi hastalık	21 (%72,4)	21 (%77,8)	20 (%80,0)	p=0,793 ^{χ²}	
Babada tıbbi hastalık	23 (%79,3)	19 (%70,4)	14 (%56,0)	p=0,178 ^{χ²}	
Çocuklarında tıbbi hastalık	3 (%10,3)	3 (%11,1)	5 (%20,0)	p=0,528 ^{χ²}	
Kardeşlerinde tıbbi hastalık	14 (%48,3)	15 (%55,6)	9 (%36,0)	p=0,363 ^{χ²}	

Kategorik değişkenlerde karşılaştırmalar ki kare testi (^{χ²}) ile yapılmış, n, (%) ve p değerleri verilmiştir. Grup farkları istatistiksel anlamlı fark (p < 0,05) gösteren değerler için verilmiştir.

4.2.4. İşitme Varsanısı Olan ve Olmayan Şizofreni Spektrum Hastalarının Psikotik Bozukluk Öykülerine Ait Özelliklerin Karşılaştırılması

İV(+) ve İV(-) gruplarının psikotik bozukluk öykülerine ait özellikler karşılaştırıldığında; sanrı sayısı, varsanı sayısı ve varsanı türleri açısından anlamlı fark (p<0,05) saptanmıştır. İşitme varsanlı 29 olgunun %72,4'ünde (n=21) işitme varsanılarının ilk psikotik atakta ortaya çıktığı, %27,6'sında (n=8) ise ilk psikotik ataktan sonraki dönemde geliştiği bulunmuştur. İşitme varsanı öyküsü bulunmayan 27 olguda işitme dışı varsanı türleri değerlendirilmiş, olguların %81,5'unda (n=22) herhangi varsanı geçmişi bulunmadığı ortaya konmuştur. Olguların yalnızca %14,8'inde (n=4) görme varsanısı geçmişi, %3,7'sinde (n=1) görme ve koku varsanı öykülerinin birlikte bulunduğu saptanmıştır.

Olgulara ait psikotik belirti başlangıç yaşı, ilk psikotik bozukluk tanı alma yaşı, ilk psikotik atakta tedavisiz geçen süre, toplam hastalık süresi, sanrı türleri, konuşma dağınıklığı ve 'ilk psikotik atak ile ilk sigara kullanım bozukluğu gelişme dönemi ilişkisi' özellikleri İV(+) ve İV(-) grupları arasında anlamlı fark göstermemiştir.

İV(+) ve İV(-) gruplarının psikotik bozukluk öykülerine ait özelliklerinin karşılaştırılması Tablo 4.2.4'de gösterilmiştir.

Tablo 4.2.4. İşitme Varsanısı Olan ve Olmayan Şizofreni Spektrum Hastalarının Psikotik Bozukluk Öykülerine Ait Özelliklerin Karşılaştırılması

	İV(+) (n=29)	İV(-) (n=27)	P	Grup farkı
Psikotik belirti başlangıç yaşı	23 (11,5)	22 (10)	p=0,780 ^M	
Psikotik bozukluk tanı yaşı	28 (14)	24 (11)	p=0,275 ^M	
İlk atakta tedavisiz ay süresi	18 (47)	12 (31)	p=0,902 ^M	
Toplam hastalık süresi	16,52±10,23	14,59±13,40	p=0,547 ^t	
Sigara kullanım bozukluğu				
İlk psikozdan önce	8 (%40)	7 (%46,7)	p=0,433 ^{χ²}	
İlk psikozdan sonra	12 (%60)	8 (%53,3)		
Perseküsyon sanrıları	23 (%79,3)	22 (%81,5)	p=0,838 ^{χ²}	
Referans sanrıları	18 (%62,1)	12 (%44,4)	p=0,186 ^{χ²}	
Düşünce kontrol sanrıları	6 (%20,7)	4 (%14,8)	p=0,566 ^{χ²}	
Pasiflik sanrıları	10 (%34,5)	4 (%14,8)	p=0,089 ^{χ²}	
Grandiyöz sanrılar	13 (%44,8)	7 (%25,9)	p=0,140 ^{χ²}	
Erotomanik sanrılar	3 (%10,3)	3 (%11,1)	p=0,926 ^{χ²}	
Jaluzik sanrılar	5 (%17,2)	3 (%11,1)	p=0,512 ^{χ²}	
Suçluluk Sanrıları	7 (%24,1)	4 (%14,8)	p=0,380 ^{χ²}	
Nihilistik-Somatik Sanrılar	4 (%13,8)	5 (%18,5)	p=0,630 ^{χ²}	
Partisyon sanrıları	3 (%10,3)	3 (%11,1)	p=0,926 ^{χ²}	
Capgras sanrıları	2 (%6,9)	2 (%7,4)	p=0,941 ^{χ²}	
Mignon sanrıları	7 (%24,1)	3 (%11,1)	p=0,203 ^{χ²}	
Kaç farklı alanda sanrısı oldu	4 (2,5)	2 (2)	p=0,027^{M*}	İV(+)>İV(-)
Görme varsanısı	18 (%62,1)	5 (%18,5)	p=0,001^{χ²*}	İV(+)>İV(-)
Koku varsanısı	11 (%37,9)	1 (%3,7)	p=0,02^{χ²*}	İV(+)>İV(-)
Dokunma varsanısı	9 (%31,0)	0 (%0,0)	p=0,02^{χ²*}	İV(+)>İV(-)
Tat alma varsanısı	4 (%13,8)	0 (%0,0)	p=0,045^{χ²*}	İV(+)>İV(-)
Kaç farklı alanda varsanı oldu	2 (2)	0 (0)	P<0,001^{M*}	İV(+)>İV(-)
Konuşma dağınıklığı	8 (%27,6)	8 (%29,6)	p=0,866 ^{χ²}	

Kategorik değişkenlerde karşılaştırmalar ki kare testi (^{χ²}) ile yapılmış, n, (%) ve p değerleri verilmiştir. Normal dağılan sürekli değişkenlerde karşılaştırmalar t testi (^t) ile yapılmış, ortalama±SS ve p değerleri gösterilmiştir. Normal dağılmayan sürekli

değişkenlerde karşılaştırmalar Mann Whitney U testi (^M) ile yapılmış, median (IR) ve p değerleri gösterilmiştir. Grup farkları istatistiksel anlamlı fark (p <0,05*) gösteren değerler için verilmiştir. *IR*: Çeyrekler açıklığı (*interquartile range*)

4.2.5. İşitme Varsanısı Olan ve Olmayan Şizofreni Spektrum Hastalarının Güncel Tedavilerinin Karşılaştırılması

İV(+) ve İV(-) gruplarının güncel tedavileri arasında; antipsikotik kullanımları, klorpromazin eşdeğer dozları ve antipsikotik dışı psikotropik ajan kullanımları açısından anlamlı fark görülmemiştir.

İV(+) ve İV(-) gruplarının güncel tedavilerinin karşılaştırılması Tablo 4.2.5’de gösterilmiştir.

Tablo 4.2.5. İşitme Varsanısı Olan ve Olmayan Şizofreni Spektrum Hastalarının Güncel Tedavilerinin Karşılaştırılması

	İV(+) (n=29)	İV(-) (n=27)	P	Grup farkı
Güncel antipsikotik tedavi				
Yok	1 (%3,4)	1 (%3,7)	p=0,838 ^{z2}	
Oral monoterapi	9 (%31,0)	9 (%33,3)		
Enjektabl monoterapi	1 (%3,4)	3 (%11,1)		
Enjektabl içeren kombinasyon	8 (%27,6)	6 (%22,2)		
Oral kombinasyon	10 (%34,5)	8 (%29,6)		
Güncel klorpromazin eşdeğer dozu	400 (437,5)	300 (292,0)	p=0,125 ^m	
Duygudurum düzenleyici	6 (%20,7)	2 (%7,4)	p=0,156 ^{z2}	
Antidepresan	7 (%24,1)	8 (%29,6)	p=0,643 ^{z2}	
Benzodiazepin	1 (%3,4)	0 (%0,0)	p=0,33 ^{z2}	
Biperiden	5 (%17,2)	6 (%22,2)	p=0,639 ^{z2}	
Propranolol	1 (%3,4)	1 (%3,7)	p=0,959 ^{z2}	

Kategorik değişkenlerde karşılaştırmalar ki kare testi (^{z2}) ile yapılmış, n, (%) ve p değerleri verilmiştir. Normal dağılmayan sürekli değişkenlerde karşılaştırmalar Mann Whitney U testi (^M) ile yapılmış, median (IR) ve p değerleri gösterilmiştir. Grup farkları istatistiksel anlamlı fark (p <0,05*) gösteren değerler için verilmiştir. *IR*: Çeyrekler açıklığı (*interquartile range*)

4.2.6. İşitme Varsanısı Olan ve Olmayan Şizofreni Spektrum Hastalarının Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (PANSS) Puanlarının Karşılaştırılması

İV(+) ve İV(-) gruplarının PANSS puanları karşılaştırıldığında; PANSS pozitif belirti puanı açısından anlamlı fark ($p=0,032$), PANSS toplam puan açısından sınırda önemlilik ($p=0,057$) saptanmıştır. İV(+) olgular güncel varsanı şiddeti açısından değerlendirilmiş; “PANSS P3.Varsanılar” puanı olguların yaklaşık yarısında ($n=15$, %51,7) “yok-hafif” aralığında, yaklaşık diğer yarısında ($n=14$, %48,3) “orta-ağır” aralığında saptanmıştır.

İV(+) ve İV(-) grupları; PANSS negatif belirti puanı, PANSS genel psikopatoloji puanı ve PAUSS puanı açısından anlamlı fark göstermemiştir.

İV(+) ve İV(-) gruplarının PANSS puanlarının karşılaştırılması Tablo 4.2.6’da gösterilmiştir.

Tablo 4.2.6. İşitme Varsanısı Olan ve Olmayan Şizofreni Spektrum Hastalarının PANSS Puanlarının Karşılaştırılması

	İV(+) (n=29)	İV(-) (n=27)	P	Grup farkı
Pozitif belirti	19,62±7,46	15,96±4,76	p=0,032 ^{†*}	İV(+) > İV(-)
Negatif belirti	24,34±6,2	22,81±6,32	p=0,365 [†]	
Genel psikopatoloji	41,86±9,89	39,11±7,93	p=0,258 [†]	
PANSS toplam	85,83±17,63	77,93±12,04	p=0,057 [†]	İV(+) > İV(-)
PAUSS	26,07±6,61	24,74±5,97	p=0,435 [†]	

Normal dağılan sürekli değişkenlerde karşılaştırmalar t testi ([†]) ile yapılmış, ortalama±standart sapma ve p değerleri gösterilmiştir. Grup farkları istatistiksel anlamlı fark ($p < 0,05$) ya da sınırda önemlilik ($0,05 < p < 0,07$) gösteren değerler için verilmiştir.

4.2.7. Geçmiş ve Güncel Uyku Profillerinin Karşılaştırılması

4.2.7.1. Şizofreni Spektrum Hasta ve Sağlıklı Kontrol Gruplarının Geçmiş ve Güncel Uyku Profillerinin Karşılaştırılması

ŞZS ve SK gruplarının geçmiş ve güncel uyku profilleri karşılaştırıldığında; öyküde uyku düzenliliği, öyküde insomni varlığı, öyküde sirkadiyen ritm bozukluğu varlığı, öyküde parasomni varlığı, PUKİ öznel uyku kalitesi, PUKİ uyku latansı, PUKİ uyku ilacı kullanımı, PUKİ gündüz işlev bozukluğu, PUKİ toplam puanı ve PUKİ kesme değerine göre uyku kalitesi açısından anlamlı fark ($p < 0,05$) saptanmıştır.

Katılımcılara ait öyküde hipersomni varlığı, PUKİ uyku süresi, PUKİ alışılmış uyku etkinliği ve PUKİ uyku bozukluğu özellikleri ŞZS ve SK grupları arasında anlamlı fark göstermemiştir.

ŞZS ve SK gruplarının geçmiş ve güncel uyku profillerinin karşılaştırılması Tablo 4.2.7.1’de gösterilmiştir.

Tablo 4.2.7.1. Şizofreni Spektrum Hasta ve Sağlıklı Kontrol Gruplarının Geçmiş ve Güncel Uyku Profillerinin Karşılaştırılması

	ŞZS (n=56)	SK (n=25)	P	Grup farkı
Öyküde uykuları düzensiz	47 (%83,9)	4 (%16,0)	p<0,001 ^{χ²*}	ŞZS > SK
Öyküde insomni	17 (%30,4)	0 (%0,0)	p=0,002 ^{χ²*}	ŞZS > SK
Öyküde hipersomni	4 (%7,1)	1 (%4,0)	p=0,587 ^{χ²}	
Öyküde sirkadiyen bozukluk	33 (%58,9)	3 (%12,0)	p<0,001 ^{χ²*}	ŞZS > SK
Öyküde parasomni	18 (%32,1)	1 (%4,0)	p=0,006 ^{χ²*}	ŞZS > SK
PUKİ				
Öznel uyku kalitesi	1 (1)	1 (1)	p=0,019 ^{M*}	ŞZS > SK
Uyku latansı	1 (1)	0 (1,75)	p=0,024 ^{M*}	ŞZS > SK
Uyku süresi	0 (0)	0,5 (2,5)	p=0,193 ^M	
Alışılmış uyku etkinliği	0 (1)	0 (1,5)	p=0,731 ^M	
Uyku bozukluğu	1 (1)	1 (0)	p=0,219 ^{M*}	
Uyku ilacı kullanımı	3 (3)	0 (0)	p<0,001 ^{M*}	ŞZS > SK
Gündüz işlev bozukluğu	1 (2)	0,5 (1)	p=0,042 ^{M*}	ŞZS > SK
PUKİ Toplam puanı	8 (6)	3,5 (6,75)	p=0,001 ^{M*}	ŞZS > SK
PUKİ Kesme değerine göre;				
Uyku kalitesi iyi	17 (%30,4)	17 (%68,0)		
Uyku kalitesi kötü	39 (%69,6)	8 (%32,0)	p=0,002 ^{χ²*}	ŞZS > SK

Kategorik değişkenlerde karşılaştırmalar ki kare testi (^{χ²}) ile yapılmış, n, (%) ve p değerleri verilmiştir. Normal dağılmayan sürekli değişkenlerde karşılaştırmalar Mann Whitney U testi (^M) ile yapılmış, median (IR) ve p değerleri gösterilmiştir. Grup farkları istatistiksel anlamlı fark (p <0,05*) gösteren değerler için verilmiştir. *IR: Çeyrekler açıklığı (interquartile range), PUKİ: Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi*

4.2.7.2. İşitme Varsanısı Olan-Olmayan Şizofreni Spektrum ve Sağlıklı Kontrol Gruplarının Geçmiş ve Güncel Uyku Profillerinin Karşılaştırılması

İşitme varsanlı 29 olgunun %96,6'sı (n=28) psikiyatrik öyküde en az bir tür uyku bozukluğuna sahip olduğu ortaya konmuştur. Uyku bozukluklarının; 28 İV(+) olgusunun %71,4'ünde (n=20) işitme varsanılarında önce, %28,6'sında (n=8) işitme varsanılarında sonra geliştiği saptanmıştır.

İV(+), İV(-) ve SK gruplarının geçmiş ve güncel uyku profilleri karşılaştırıldığında; öyküde uyku düzenliliği, öyküde insomni varlığı, öyküde sirkadiyen ritm bozukluğu varlığı, öyküde parasomni varlığı, PUKİ öznel uyku kalitesi, PUKİ uyku bozukluğu, PUKİ uyku ilacı kullanımı, PUKİ gündüz işlev bozukluğu, PUKİ toplam puanı ve PUKİ kesme değerine göre uyku kalitesi açısından anlamlı fark ($p<0,05$) saptanmıştır.

Katılımcılara ait öyküde hipersomni varlığı, PUKİ uyku latansı, PUKİ uyku süresi ve PUKİ alışılmış uyku etkinliği özellikleri İV(+), İV(-) ve SK grupları arasında anlamlı fark göstermemiştir.

İV(+), İV(-) ve SK gruplarının geçmiş ve güncel uyku profillerinin karşılaştırılması Tablo 4.2.7.2'de gösterilmiştir.

Tablo 4.2.7.2. İşitme Varsanısı Olan-Olmayan Şizofreni Spektrum ve Sağlıklı Kontrol Gruplarının Geçmiş ve Güncel Uyku Profillerinin Karşılaştırılması

	İV(+) (n=29)	İV(-) (n=27)	SK (n=25)	P	Grup farkı
Öyküde uykuları düzensiz	28 (%96,6)	19 (%70,4)	4 (%16,0)	$p<0,001^{z*}$	İV(+)>İV(-)>SK
Öyküde insomni	12 (%41,4)	5 (%18,5)	0 (%0,0)	$p=0,001^{z*}$	İV(+)>İV(-)>SK
Öyküde hipersomni	2 (%6,9)	2 (%7,4)	1 (%4,0)	$p=0,860^{z2}$	
Öyküde sirkadiyen bozukluk	21 (%72,4)	12 (%44,4)	3 (%12,0)	$p<0,001^{z2*}$	İV(+)>İV(-)>SK
Öyküde parasomni	15 (%51,7)	3 (%11,1)	1 (%4,0)	$p<0,001^{z2*}$	İV(+)>İV(-)=SK
PUKİ					
Öznel uyku kalitesi	1 (1)	1 (0)	1 (1)	$p=0,034^{k*}$	İV(+)>SK
Uyku latansı	1 (1)	2 (1)	0 (1,75)	$p=0,076^k$	
Uyku süresi	0 (0,25)	0 (0)	0,5 (2,5)	$p=0,127^k$	
Alışılmış uyku etkinliği	0 (1,25)	0 (1)	0 (1,5)	$p=0,405^k$	
Uyku bozukluğu	1,5 (1)	1 (0,5)	1 (0)	$p=0,02^{k*}$	İV(+)>İV(-)=SK
Uyku ilacı kullanımı	3 (0,5)	0 (3)	0 (0)	$p<0,001^{k*}$	İV(+)>İV(-)>SK
Gündüz işlev bozukluğu	2 (1,25)	0 (1)	0,5 (1)	$p=0,001^{k*}$	İV(+)>İV(-)=SK

PUKİ Toplam puanı	9,5 (5,75	6 (4,5)	3,5 (6,75)	p<0,001^{K*}	İV(+)>İV(-)>SK
PUKİ Kesme değerine göre;					
Uyku kalitesi iyi	4 (%13,8)	13 (%48,1)	17 (%68,0)		
Uyku kalitesi kötü	25 (%86,2)	14 (%51,9)	8 (%32,0)	p<0,001^{χ²*}	İV(+)>İV(-)=SK

Kategorik değişkenlerde karşılaştırmalar ki kare testi (^{χ²}) ile yapılmış, n, (%) ve p değerleri verilmiştir. Normal dağılmayan sürekli değişkenlerde karşılaştırmalar Kruskal Wallis (^K) ile yapılmış, median (IR) ve p değerleri gösterilmiştir. Grup farkları istatistiksel anlamlı fark (p <0,05*) gösteren değerler için verilmiştir. IR: Çeyrekler açıklığı (interquartile range), PUKİ: Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi

4.2.8. Stroop Testi Bulgularının Karşılaştırılması

4.2.8.1. Şizofreni Spektrum Hasta ve Sağlıklı Kontrol Gruplarının Stroop Testi Bulgularının Karşılaştırılması

ŞZS grubunda; Stroop 3 alt testini tamamlama süresi, Stroop 4 alt testini tamamlama süresi ve Stroop alt testlerinin tümünü tamamlama süresi SK grubuna kıyasla anlamlı yüksek (p<0,05) saptanmıştır. Diğer Stroop testi parametreleri açısından iki grup arasında anlamlı fark görülmemiştir.

ŞZS ve SK gruplarının Stroop testi bulgularının karşılaştırılması Tablo 4.2.8.1’de gösterilmiştir.

Tablo 4.2.8.1. Şizofreni Spektrum Hasta ve Sağlıklı Kontrol Gruplarının Stroop Testi Bulgularının Karşılaştırılması

	ŞZS (n=56)	SK (n=25)	p	Grup farkı
Stroop 1 Süre	11 (6,2)	10,2 (4,18)	p=0,126 ^M	
Stroop 2 Süre	14,7 (8,5)	12,1 (4,35)	p=0,088 ^M	
Stroop 3 Süre	17,3 (8,9)	12,75 (5,33)	p=0,001^{M*}	ŞZS > SK
Stroop 4 Süre	21,9 (13,4)	17,25 (10,23)	p=0,019^{M*}	ŞZS > SK
Stroop 5 Süre	31,6 (18)	29,2 (13,3)	p=0,125 ^M	
Stroop Toplam Süre	96,3 ± 57,5	83,45 ± 31,18	p= 0,021^{t*}	ŞZS > SK
Stroop İnterferans	14,4 (9,8)	17,3 (9,23)	p=0,347 ^M	
Stroop 1 Hata	0 (0)	0 (0)	p=0,555 ^M	

Stroop 2 Hata	0 (0)	0 (0)	p=0,568 ^M
Stroop 3 Hata	0 (0)	0 (0)	p=0,593 ^M
Stroop 4 Hata	0 (0)	0 (0)	p=0,978 ^M
Stroop 5 Hata	0 (1)	0 (1)	p=0,891 ^M
Toplam Hata	0 (2)	0 (1)	p=0,503 ^M
Stroop 1 Düzeltme	0 (0)	0 (0)	p=0,530 ^M
Stroop 2 Düzeltme	0 (1)	0 (0)	p=0,645 ^M
Stroop 3 Düzeltme	0 (1)	0 (0)	p=0,289 ^M
Stroop 4 Düzeltme	0 (1)	0 (1)	p=0,158 ^M
Stroop 5 Düzeltme	2 (1)	1 (2)	p=0,188 ^M
Toplam Düzeltme	3 (4)	1,5 (1,75)	p=0,095 ^M

Normal dağılan sürekli değişkenlerde karşılaştırmalar t testi (^t) ile yapılmış, ortalama±standart sapma ve p değerleri gösterilmiştir. Normal dağılmayan sürekli değişkenlerde karşılaştırmalar Mann Whitney U testi (^M) ile yapılmış, median (IR) ve p değerleri gösterilmiştir. Grup farkları istatistiksel anlamlı fark (p <0,05) gösteren değerler için gösterilmiştir. *IR: Çeyrekler açıklığı (interquartile range)*

4.2.8.2. İşitme Varsanısı Olan-Olmayan Şizofreni Spektrum ve Sağlıklı Kontrol Gruplarının Stroop Testi Bulgularının Karşılaştırılması

Stroop 3 alt testini tamamlama süresi İV(+) ve İV(-) grupları arasında anlamlı fark göstermemiş (p=0,922), ŞZS grubunda ise SK grubuna göre anlamlı yüksek saptanmıştır (p=0,001). Bu durum İV(+), İV(-) ve SK'nın 3 grup karşılaştırmasına anlamlı fark (p=0,003) olarak yansımıştır.

Stroop 4 alt testini tamamlama süresi İV(+) ve İV(-) grupları arasında anlamlı fark göstermemiş (p=0,818), ŞZS grubunda ise SK grubuna göre anlamlı yüksek saptanmıştır (p=0,019). Bu durum İV(+), İV(-) ve SK'nın 3 grup karşılaştırmasına sınırda önemlilik (p=0,063) olarak yansımıştır.

Stroop alt testlerinin tümünü tamamlama süresi İV(+) ve İV(-) gruplarında anlamlı fark göstermemiş (p=0,588), ŞZS grubunda ise SK grubuna göre anlamlı yüksek saptanmıştır (p=0,021). Bu durum İV(+), İV(-) ve SK'nın 3 grup karşılaştırmasına anlamlı fark (p=0,039) olarak yansımıştır. Diğer Stroop testi parametreleri açısından üç grup arasında anlamlı fark görülmemiştir.

İV(+), İV(-) ve SK gruplarının Stroop testi bulgularının karşılaştırılması Tablo 4.2.8.2’de gösterilmiştir.

Tablo 4.2.8.2. İşitme Varsanısı Olan-Olmayan Şizofreni Spektrum ve Sağlıklı Kontrol Gruplarının Stroop Testi Bulgularının Karşılaştırılması

	İV(+) (n=29)	İV(-) (n=27)	SK (n=25)	p	Grup farkı
Stroop 1 Süre	13,3 (6,98)	11 (4,25)	10,2 (4,18)	p=0,304 ^k	
Stroop 2 Süre	15,65 (7,95)	12,1 (10,75)	12,1 (4,35)	p=0,199 ^k	
Stroop 3 Süre	19,9 (11,33)	16,7 (8,45)	12,75 (5,33)	p=0,003^{k*}	İV(+)=İV(-)>SK
Stroop 4 Süre	21,1 (14,88)	22 (18,15)	17,25 (10,23)	p=0,063^k	İV(+)=İV(-)>SK
Stroop 5 Süre	31,15 (17,1)	31,6 (22,95)	29,2 (13,3)	p=0,203 ^k	
Stroop Toplam Süre	101,15 (49,05)	93,8 (68,2)	83,45 (31,18)	p=0,039^{k*}	İV(+)=İV(-)>SK
Stroop İnterferans	13,9 (8,13)	17,4 (14,0)	17,3 (9,23)	p=0,523 ^k	
Stroop 1 Hata	0 (0)	0 (0)	0 (0)	p=0,567 ^k	
Stroop 2 Hata	0 (0)	0 (0)	0 (0)	p=0,568 ^k	
Stroop 3 Hata	0 (0)	0 (0,5)	0 (0)	p=0,759 ^k	
Stroop 4 Hata	0 (0)	0 (0)	0 (0)	p=0,995 ^k	
Stroop 5 Hata	0 (1,25)	1 (1)	0 (1)	p=0,953 ^k	
Toplam Hata	0 (1,25)	1 (2,5)	0 (1)	p=0,791 ^k	
Stroop 1 Düzeltme	0 (0)	0 (0)	0 (0)	p=0,786 ^k	
Stroop 2 Düzeltme	0 (1,25)	0 (0)	0 (0)	p=0,539 ^k	
Stroop 3 Düzeltme	0,5 (1)	0 (0,5)	0 (0)	p=0,439 ^k	
Stroop 4 Düzeltme	0 (1,25)	1 (1,5)	0 (1)	p=0,192 ^k	
Stroop 5 Düzeltme	2 (2)	1 (1,5)	1 (2)	p=0,093 ^k	
Toplam Düzeltme	3,50 (3,25)	3 (4,5)	1,5 (1,75)	p=0,161 ^k	

Normal dağılmayan sürekli değişkenlerde karşılaştırmalar Kruskal Wallis (^k) ile yapılmış, median (IR) ve p değerleri verilmiştir. Grup farkları istatistiksel anlamlı fark (p <0,05) ya da sınırda önemlilik (0,05<p<0,07) gösteren değerler için gösterilmiştir. IR: Çeyrekler açıklığı (interquartile range)

4.2.9. Wisconsin Kart Eşleme Testi Bulgularının Karşılaştırılması

4.2.9.1. Şizofreni Spektrum Hasta ve Sağlıklı Kontrol Gruplarında Wisconsin Kart Eşleme Testi Bulgularının Karşılaştırılması

ŞZS ve SK gruplarının Wisconsin Kart Eşleme Testi (WCST) bulguları karşılaştırıldığında; toplam doğru yanıt sayısı, toplam hata sayısı, perseveratif yanıt sayısı, non-perseveratif hata sayısı, perseveratif hata sayısı, elde edilen kategori sayısı, perseveratif hata yüzdesi, kavramsal düzeydeki yanıtların yüzdesi ve öğrenmeyi öğrenme puanı alt kategorilerine ait veriler açısından anlamlı fark ($p<0,05$) saptanmıştır.

Katılımcılara ait ‘ilk kategoriye tamamlamak için gereken yanıt sayısı’ ve ‘seti koruma başarısızlığı’ alt kategorilerine ait veriler ŞZS ve SK grupları arasında anlamlı fark göstermemiştir.

ŞZS ve SK gruplarının WCST bulgularının karşılaştırılması Tablo 4.2.9.1’de gösterilmiştir.

Tablo 4.2.9.1. Şizofreni Spektrum Hasta ve Sağlıklı Kontrol Gruplarının Wisconsin Kart Eşleme Testi Bulgularının Karşılaştırılması

	ŞZS (n=55)	SK (n=25)	p	Grup farkı
WCST Toplam doğru yanıt	76,93±20,85	96,8±6,96	p<0,001 ^{t*}	ŞZS < SK
WCST Toplam hata	48,64±19,52	31,08±6,85	p<0,001 ^{t*}	ŞZS > SK
WCST Perseveratif yanıt	19 (29)	16,5 (11,75)	p=0,004 ^{M*}	ŞZS > SK
WCST Non-perseveratif hata	20 (9)	14 (12,25)	p=0,001 ^{M*}	ŞZS > SK
WCST Perseveratif hata	17 (22)	15 (6,75)	p=0,003 ^{M*}	ŞZS > SK
WCST Elde edilen kategori	5 (4)	7,5 (4,5)	p<0,001 ^{M*}	ŞZS < SK
WCST Perseveratif hata yüzdesi	14,84 (17,18)	11,72 (5,27)	p=0,001 ^{M*}	ŞZS > SK
WCST İlk kategoriye tamamlamak için gereken yanıt	17 (11)	12 (2)	p=0,375 ^M	
WCST Kavramsal düzeydeki yanıtların yüzdesi	49,32±20,14	69,69±8,07	p<0,001 ^{t*}	ŞZS < SK
WCST Seti koruma başarısızlığı	1 (2)	0,5 (1,75)	p=0,216 ^M	
WCST Öğrenmeyi öğrenme	-2,5 (13,03)	-0,175 (4,75)	p=0,041 ^{M*}	ŞZS < SK

Normal dağılan sürekli değişkenlerde karşılaştırmalar t testi (^t) ile yapılmış, ortalama±standart sapma ve p değerleri gösterilmiştir. Normal dağılmayan sürekli değişkenlerde karşılaştırmalar Mann Whitney U testi (^M) ile yapılmış, median (IR)

ve p değerleri gösterilmiştir. Grup farkları istatistiksel anlamlı fark ($p < 0,05$) gösteren değerler için gösterilmiştir. *IR*: Çeyrekler açıklığı (interquartile range), *WCST*: Wisconsin Kart Eşleme Testi (Wisconsin card sorting test).

4.2.9.2. İşitme Varsanısı Olan-Olmayan Şizofreni Spektrum ve Sağlıklı Kontrol Gruplarında Wisconsin Kart Eşleme Testi Bulgularının Karşılaştırılması

İV(+), İV(-) ve SK gruplarının Wisconsin Kart Eşleme Testi (WCST) bulguları karşılaştırıldığında; toplam doğru yanıt sayısı, toplam hata sayısı, perseveratif yanıt sayısı, non-perseveratif hata sayısı, perseveratif hata sayısı, elde edilen kategori sayısı, perseveratif hata yüzdesi ve kavramsal düzeydeki yanıtların yüzdesi alt kategorilerine ait veriler açısından anlamlı fark ($p < 0,05$) saptanmıştır.

Katılımcılara ait ‘ilk kategoriye tamamlamak için gereken yanıt sayısı’ ve ‘seti koruma başarısızlığı’ ve ‘öğrenmeyi öğrenme puanı’ alt kategorilerine ait veriler İV(+), İV(-) ve SK grupları arasında anlamlı fark göstermemiştir.

İV(+), İV(-) ve SK gruplarının WCST bulgularının karşılaştırılması Tablo 4.2.9.2’de gösterilmiştir.

Tablo 4.2.9.2. İşitme Varsanısı Olan-Olmayan Şizofreni Spektrum ve Sağlıklı Kontrol Gruplarının Wisconsin Kart Eşleme Testi Bulgularının Karşılaştırılması

	İV(+) (n=29)	İV(-) (n=26)	SK (n=25)	p	Grup farkı
WCST Toplam doğru yanıt	85 (37,25)	91 (31,5)	98 (15,75)	$p < 0,001^{k*}$	İV(+)<İV(-)<SK
WCST Toplam hata	40 (29,75)	37 (31,5)	30 (15,75)	$p < 0,001^{k*}$	İV(+)=İV(-)>SK
WCST Perseveratif yanıt	20 (29,75)	19 (27,5)	16,5 (11,75)	$p = 0,003^{k*}$	İV(+)>SK
WCST Non-perseveratif hata	20,5 (9,25)	20 (10,5)	14 (12,25)	$p = 0,001^{k*}$	İV(+)=İV(-)>SK
WCST Perseveratif hata	17,5 (23)	17 (22)	15 (6,75)	$p = 0,003^{k*}$	İV(+)>SK
WCST Elde edilen kategori	3,03±2,41	4,85±2,31	6,92±1,87	$p < 0,001^{a*}$	İV(+)<İV(-)<SK
WCST Perseveratif hata yüzdesi	15,63 (17,96)	13,28(17,2)	11,72 (5,27)	$p < 0,001^{k*}$	İV(+)>İV(-)=SK
WCST İlk kategoriye tamamlamak için gereken yanıt	19 (14,75)	13 (8)	12 (2)	$p = 0,122^k$	
WCST Kavramsal düzeydeki yanıtların yüzdesi	44,27±18,64	54,96±20,6	69,69±8,07	$p < 0,001^{a*}$	İV(+)<İV(-)<SK
WCST Seti koruma başarısızlığı	1 (1,25)	2 (2,5)	0,5 (1,75)	$p = 0,461^k$	

WCST Öğrenmeyi öğrenme	-2,93 (20,94)	-2,5 (9,01)	-0,175 (4,75)	p=0,119 ^k
------------------------	---------------	-------------	---------------	----------------------

Normal dağılan sürekli değişkenlerde karşılaştırmalar One Way Anova (^a) ile yapılmış, ortalama±standart sapma ve p değerleri verilmiştir. Normal dağılmayan sürekli değişkenlerde karşılaştırmalar Kruskal Wallis (^k) ile yapılmış, median (IR) ve p değerleri verilmiştir. Grup farkları istatistiksel anlamlı fark (p <0,05) ya da sınırda önemlilik (0,05<p<0,07) gösteren değerler için gösterilmiştir. *IR: Çeyrekler açıklığı (interquartile range), WCST: Wisconsin Kart Eşleme Testi (Wisconsin card sorting test).*

4.2.10. Sayı Dizisi Öğrenme Testi Puanlarının Karşılaştırılması

4.2.10.1. Şizofreni Spektrum Hasta ve Sağlıklı Kontrol Gruplarının Sayı Dizisi Öğrenme Testi Puanlarının Karşılaştırılması

ŞZS ve SK arasında Sayı Dizisi Öğrenme Testi (SDÖT) puanları açısından anlamlı fark saptanmamıştır.

ŞZS ve SK gruplarının Sayı Dizisi Öğrenme Testi (SDÖT) puanlarının karşılaştırılması Tablo 4.2.10.1’de gösterilmiştir.

Tablo 4.2.10.1. Şizofreni Spektrum Hasta ve Sağlıklı Kontrol Gruplarının Sayı Dizisi Öğrenme Testi Puanlarının Karşılaştırılması

	ŞZS (n=56)	SK (n=25)	p	Grup farkı
İleri Sayı Dizisi Puanı	6 (2)	6 (1)	p=0,352 ^M	
Ters Sayı Dizisi Puanı	4 (2)	4,5 (2)	p=0,107 ^M	
SDÖT Toplam Puanı	10 (5)	11 (3,5)	p=0,100 ^M	

Normal dağılmayan sürekli değişkenlerde karşılaştırmalar Mann Whitney U testi (^M) ile yapılmış, median (IR) ve p değerleri gösterilmiştir. Grup farkları istatistiksel anlamlı farklılık (p<0,05*) gösteren değerler için gösterilmiştir. *IR: Çeyrekler açıklığı (interquartile range), SDÖT: Sayı Dizisi Öğrenme Testi*

4.2.10.2. İşitme Varsanısı Olan-Olmayan Şizofreni Spektrum ve Sağlıklı Kontrol Gruplarının Sayı Dizisi Öğrenme Testi Puanlarının Karşılaştırılması

İV(+), İV(-) ve SK grupları arasında Sayı Dizisi Öğrenme Testi (SDÖT) puanları açısından anlamlı fark saptanmamıştır.

İV(+), İV(-) ve SK gruplarının Sayı Dizisi Öğrenme Testi (SDÖT) puanlarının karşılaştırılması Tablo 4.2.10.2’de gösterilmiştir.

Tablo 4.2.10.2. İşitme Varsanısı Olan-Olmayan Şizofreni Spektrum ve Sağlıklı Kontrol Gruplarının Sayı Dizisi Öğrenme Testi Puanlarının Karşılaştırılması

	İV(+) (n=29)	İV(-) (n=27)	SK (n=25)	p	Grup farkı
İleri Sayı Dizisi Puanı	5,5 (1,25)	6 (1,5)	6 (1)	p=0,419 ^k	
Ters Sayı Dizisi Puanı	4 (2,25)	5 (2,5)	4,5 (2)	p=0,189 ^k	
SDÖT Toplam Puanı	10 (4,25)	11 (4)	11 (3,5)	p=0,129 ^k	

Normal dağılmayan sürekli değişkenlerde karşılaştırmalar Kruskal Wallis (^k) ile yapılmış, median (IR) ve p değerleri verilmiştir. Grup farkları istatistiksel anlamlı fark (p <0,05*) gösteren değerler için gösterilmiştir. IR: Çeyrekler açıklığı (interquartile range), SDÖT: Sayı Dizisi Öğrenme Testi

4.2.11. Duyu Profillerinin Karşılaştırılması

4.2.11.1. Şizofreni Spektrum Hasta ve Sağlıklı Kontrol Gruplarının Duyu Profillerinin Karşılaştırılması

ŞZS ve SK gruplarının Adölesan/Yetişkin Duyu Profili Anketi (AYDPA) bulguları karşılaştırıldığında; ‘duyusal hassasiyet’, ‘duyusal kaçınma’, ‘düşük kayıt’ ve ‘duyusal arayış’ alt kategorilerine ait puanlar ve ‘düşük kayıt alt kategori puanının genel popülasyondan farklılığı’ açısından anlamlı fark (p<0,05) saptanmıştır. Diğer AYDPA bulguları ŞZS ve SK grupları arasında anlamlı fark göstermemiştir.

ŞZS ve SK gruplarının duyu profillerinin karşılaştırılması Tablo 4.2.11.1’de gösterilmiştir.

Tablo 4.2.11.1. Şizofreni Spektrum Hasta ve Sağlıklı Kontrol Gruplarının Duyu Profillerinin Karşılaştırılması

	ŞZS (n=52)	SK (n=25)	p	Grup farkı
AYDPA duyusal hassasiyet puanı	40,42±9,17	35,72±7,64	p=0,030 ^{1*}	ŞZS>SK
AYDPA duyusal hassasiyet puanı genel popülasyona göre;				
Çok daha az	0 (%0,0)	0 (%0,0)	p=0,165 ²	
Daha az	2 (%3,8)	1 (%4,0)		
Benzer	28 (%53,8)	19 (%76,0)		
Daha fazla	10 (%19,2)	4 (%16,0)		

Çok daha fazla	12 (%23,1)	1 (%4,0)		
AYDPA duyuşsal kaçınma puanı	41,83±9,41	36,76±6,57	p=0,018^{t*}	ŞZS>SK
AYDPA duyuşsal kaçınma puanı genel populusyona göre;				
Çok daha az	0 (%0,0)	0 (%0,0)	p=0,249 ^{χ²}	
Daha az	2 (%3,8)	1 (%4,0)		
Benzer	25 (%48,1)	17 (%68,0)		
Daha fazla	15 (%28,8)	6 (%24,0)		
Çok daha fazla	10 (%19,2)	1 (%4,0)		
AYDPA düşük kayıt puanı	32 (6)	24 (8,5)	p<0,001^{M*}	ŞZS>SK
AYDPA düşük kayıt puanı genel populusyona göre;				
Çok daha az	0 (%0,0)	3 (%12,0)	p=0,007^{χ²*}	ŞZS>SK
Daha az	4 (%7,7)	6 (%24,0)		
Benzer	29 (%55,8)	12 (%48,0)		
Daha fazla	11 (%21,2)	4 (%16,0)		
Çok daha fazla	8 (%15,4)	0 (%0,0)		
AYDPA duyuşsal arayış puanı	40,19±8,40	43,76±5,66	p=0,032^{t*}	ŞZS<SK
AYDPA duyuşsal arayış puanı genel populusyona göre;				
Çok daha az	16 (%30,8)	2 (%8,0)	p=0,086 ^{χ²}	
Daha az	15 (%28,8)	7 (%28,0)		
Benzer	20 (%38,5)	16 (%64,0)		
Daha fazla	1 (%1,9)	0 (%0,0)		
Çok daha fazla	0 (%0,0)	0 (%0,0)		

Kategorik değişkenlerde karşılaştırmalar ki kare testi (χ^2) ile yapılmış, n, (%) ve p değerleri verilmiştir. Normal dağılan sürekli değişkenlerde karşılaştırmalar t testi (^t) ile yapılmış, ortalama±standart sapma ve p değerleri gösterilmiştir. Normal dağılmayan sürekli değişkenlerde karşılaştırmalar Mann Whitney U testi (^M) ile yapılmış, median (IR) ve p değerleri gösterilmiştir. Grup farkları istatistiksel anlamlı fark ($p<0,05^*$) gösteren değerler için verilmiştir. IR: Çeyrekler açıklığı (interquartile range), AYDPA: Adölesan/Yetişkin Duyu Profili Anketi

4.2.11.2. İşitme Varsanısı Olan-Olmayan Şizofreni Spektrum ve Sağlıklı Kontrol Gruplarının Duyu Profillerinin Karşılaştırılması

İV(+), İV(-) ve SK gruplarının Adölesan/Yetişkin Duyu Profili Anketi (AYDPA) bulguları karşılaştırıldığında; ‘duyusal kaçınma’ ve ‘düşük kayıt’ alt kategorilerine ait puanlar açısından anlamlı fark ($p<0,05$), ‘düşük kayıt alt kategori puanının genel popülasyondan farklılığı’ açısından sınırdan önemlilik saptanmıştır ($p=0,065$). Diğer AYDPA bulguları İV(+), İV(-) ve SK grupları arasında anlamlı fark göstermemiştir.

İV(+), İV(-) ve SK gruplarının duyu profillerinin karşılaştırılması Tablo 4.2.11.2’de gösterilmiştir.

Tablo 4.2.11.2. İşitme Varsanısı Olan-Olmayan Şizofreni Spektrum ve Sağlıklı Kontrol Gruplarının Duyu Profillerinin Karşılaştırılması

	İV(+) (n=26)	İV(-) (n=26)	SK (n=25)	p	Grup farkı
AYDPA duyusal hassasiyet puanı	41,23±7,94	39,62±10,35	35,72±7,64	p=0,076 ^a	
AYDPA duyusal hassasiyet puanı genel popülasyona göre;					
Çok daha az	0 (%0,0)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	p=0,180 ^{z2}	
Daha az	0 (%0,0)	2 (%7,7)	1 (%4,0)		
Benzer	13 (%50,0)	15 (%57,7)	19 (%76,0)		
Daha fazla	7 (%26,9)	3 (%11,5)	4 (%16,0)		
Çok daha fazla	6 (%23,1)	6 (%23,1)	1 (%4,0)		
AYDPA duyusal kaçınma puanı	44,0±10,51	39,65±7,78	36,76±6,57	p=0,012^{a*}	İV(+)>SK
AYDPA duyusal kaçınma puanı genel popülasyona göre;					
Çok daha az	0 (%0,0)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	p=0,301 ^{z2}	
Daha az	1 (%3,8)	1 (%3,8)	1 (%4,0)		
Benzer	10 (%37,5)	15 (%57,7)	17 (%68,0)		
Daha fazla	8 (%30,8)	7 (%26,9)	6 (%24,0)		
Çok daha fazla	7 (%26,9)	3 (%11,5)	1 (%4,0)		
AYDPA düşük kayıt puanı	32 (4,25)	32 (15)	24 (8,5)	p=0,001^{k*}	İV(+)=İV(-)>SK
AYDPA düşük kayıt puanı genel popülasyona göre;					
Çok daha az	0 (%0,0)	0 (%0,0)	3 (%12,0)	p=0,065 ^{z2}	İV(+)>SK

Daha az	1 (%3,8)	3 (%11,5)	6 (%24,0)	
Benzer	15 (%57,7)	14 (%53,8)	12 (%48,0)	
Daha fazla	6 (%23,1)	5 (%19,2)	4 (%16,0)	
Çok daha fazla	4 (%15,4)	4 (%15,4)	0 (%0,0)	
AYDPA duyuşal arayış puanı	39,62±9,21	40,77±7,65	43,76±5,66	p=0,146 ^a
AYDPA duyuşal arayış puanı genel populasyona göre;				
Çok daha az	7 (%26,9)	9 (%34,6)	2 (%8,0)	p=0,174 ^{x2}
Daha az	9 (%34,6)	6 (%23,1)	7 (%28,0)	
Benzer	10 (%38,5)	10 (%38,5)	16 (%64,0)	
Daha fazla	0 (%0,0)	1 (%3,8)	0 (%0,0)	
Çok daha fazla	0 (%0,0)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	

Kategorik değişkenlerde karşılaştırmalar ki kare testi (^{x2}) ile yapılmış, n, (%) ve p değerleri verilmiştir. Normal dağılan sürekli değişkenlerde karşılaştırmalar One Way Anova (^a) ile yapılmış, ortalama±standart sapma ve p değerleri gösterilmiştir. Normal dağılmayan sürekli değişkenlerde karşılaştırmalar Kruskal Wallis (^k) ile yapılmış, median (IR) ve p değerleri gösterilmiştir. Grup farkları istatistiksel anlamlı fark (p <0,05*) ya da sınırda önemlilik (0,05<p<0,07) gösteren değerler için verilmiştir. IR: Çeyrekler açıklığı (interquartile range), AYDPA: Adölesan/Yetişkin Duyu Profili Anketi

4.3. Agmatin Yolağı İlişkili Metabolitlerin Plazma Düzeylerinin Karşılaştırılması ve ROC Analizleri

4.3.1. Şizofreni Spektrum Hasta ve Sağlıklı Kontrol Gruplarında Agmatin Yolağı İlişkili Metabolitlerin Plazma Düzeylerinin Karşılaştırılması

ŞZS grubunda SK grubuna kıyasla; plazma nitrik oksit (NO) düzeyi anlamlı yüksek (p=0,004), plazma spermin düzeyi anlamlı düşük (p=0,016) bulunmuştur.

Plazma agmatinaz, putresin, spermidin ve sitrulin düzeyleri ŞZS ve SK grupları arasında anlamlı farklılık göstermemiştir.

ŞZS ve SK gruplarında agmatin yolağı ilişkili metabolitlerin plazma düzeylerinin karşılaştırılması Tablo 4.3.1’de gösterilmiştir.

Tablo 4.3.1. Şizofreni Spektrum Hasta ve Sağlıklı Kontrol Gruplarında Agmatin Yolağı İlişkili Metabolitlerin Plazma Düzeylerinin Karşılaştırılması

	ŞZS (N=54)	SK (n=25)	p	Grup farkı
Agmatinaz (pg/ml)	660,9 (174,3)	711,1 (111,2)	p=0,891 ^m	
Putresin (nmol/ml)	3,01 (0,79)	3,07 (0,39)	p=0,166 ^m	
Spermidin (pg/ml)	641,4 (182,8)	744,7 (140,5)	p=0,105 ^m	
Spermin (ng/ml)	2,32 (0,55)	2,42 (0,79)	p=0,016^{m*}	ŞZS<SK
Nitrik oksit (µmol/L)	41,69 (6,56)	36,75 (9,72)	p=0,004^{m*}	ŞZS>SK
Sitrulin (µg/ml)	2,03 (1,94)	1,83 (0,78)	p=0,570 ^m	

Normal dağılmayan sürekli değişkenlerde karşılaştırmalar Mann Whitney U testi (^M) ile yapılmış, median (IR) ve p değerleri gösterilmiştir. ŞZS grubunda spermin için bir veri ve sitrulin için bir veri sapan değer (outlier) olduğu için, bu iki parametre ŞZS grubunda (n=53) olgu üzerinden analiz edilmiştir. Grup farkları istatistiksel anlamlı fark (p <0,05*) gösteren değerler için verilmiştir. IR: Çeyrekler açıklığı (interquartile range)

4.3.2. Şizofreni Spektrum Hasta ve Sağlıklı Kontrol Gruplarında Agmatin Yolağı İlişkili Metabolitlerin Plazma Düzeylerini Ayırt Etmeye Yönelik ROC Analizi Bulguları

ŞZS ve SK gruplarında agmatin yolağı ilişkili metabolitlerin plazma düzeylerini ayırt etmeye yönelik ROC analizi bulguları Tablo 4.3.2’de gösterilmiştir.

Tablo 4.3.2. Şizofreni Spektrum Hasta ve Sağlıklı Kontrol Gruplarında Agmatin Yolağı İlişkili Metabolitlerin Plazma Düzeylerini Ayırt Etmeye Yönelik ROC Analizi Bulguları

	Kesme değeri	ROC Eğrisi Altındaki Alan (%95 CI)	Sensitivite (%95 CI)	Spesifisite (%95 CI)	+LR	-LR
Agmatinaz	674,36 (pg/ml)	0,510 (0,395-0,624)	38,89 (25,9-53,1)	76,0 (54,9-90,6)	1,62	0,80
Putresin	2,89 (nmol/ml)	0,575 (0,458-0,685)	48,15 (34,3-62,2)	80,0 (59,3-93,2)	2,41	0,65
Spermidin	622,92 (pg/ml)	0,614 (0,498-0,722)	37,04 (24,3-51,3)	88,0 (68,8-97,5)	3,09	0,72
Spermin	2,299 (ng/ml)	0,675 (0,558-0,778)	45,28 (31,6-59,6)	86,9 (66,4-97,2)	3,47	0,63
Nitrik oksit	35,36 (µmol/L)	0,705 (0,592-0,802)	83,3 (70,7-92,1)	60,0 (38,7-78,9)	2,08	0,28
Sitrulin	1,843 (µg/ml)	0,547 (0,431-0,659)	66,67 (52,5-78,9)	44,0 (24,4 - 65,1)	1,19	0,76

ROC: Receiver operating characteristic (ROC), CI: Güven aralığı, LR: Olabilirlik Oranları (Likelihood Ratio). Kesme değerleri Youden İndeksi ile belirlenmiştir.

4.3.3. Şizofreni Spektrum Hasta ve Sağlıklı Kontrol Gruplarında Agmatin Yolağı İlişkili Metabolitlerin ROC Analiziyle Elde Edilen Kesme Değerleri Açısından Karşılaştırılması

ŞZS ve SK gruplarında agmatin yolağı ilişkili metabolitlerin plazma düzeyleri ROC analiziyle elde edilen kesme değerlerine göre karşılaştırıldığında, ŞZS grubunda SK grubuna kıyasla; plazma NO düzeyi anlamlı yüksek saptanmış, plazma putresin, spermidin ve spermin düzeyleri ise anlamlı düşük bulunmuştur.

ŞZS ve SK gruplarında agmatin yolağı ilişkili metabolitlerin ROC analiziyle elde edilen kesme değerleri açısından karşılaştırılması Tablo 4.3.3'te gösterilmiştir.

Tablo 4.3.3. Şizofreni Spektrum Hasta ve Sağlıklı Kontrol Gruplarında Agmatin Yolağı İlişkili Metabolitlerin ROC Analiziyle Elde Edilen Kesme Değerleri Açısından Karşılaştırılması

	ŞZS (N=54)	SK (n=25)	p	Grup farkı
Agmatinaz kesme değerinin				
Üstünde	34 (%63,0)	19 (%76,0)	p=0,251 ^{z2}	
Altında	20 (%37,0)	6 (%24,0)		
Putresin kesme değerinin				
Üstünde	29 (%53,7)	20 (%83,3)	p=0,012^{z2}*	ŞZS<SK
Altında	25 (%46,3)	4 (%16,7)		
Spermidin kesme değerinin				
Üstünde	35 (%64,8)	22 (%88,0)	p=0,033^{z2}*	ŞZS<SK
Altında	19 (%35,2)	3 (%12,0)		
Spermin kesme değerinin				
Üstünde	30 (%56,6)	20 (%87,0)	p=0,01^{z2}*	ŞZS<SK
Altında	23 (%43,4)	3 (%13,0)		
Nitrik oksit kesme değerinin				
Üstünde	45 (%83,3)	11 (%44,0)	p<0,001^{z2}*	ŞZS>SK
Altında	9 (%16,7)	14 (%56,0)		
Sitrulin kesme değerinin				
Üstünde	35 (%66,0)	15 (%60,0)	p<0,604 ^{z2}	
Altında	18 (%34,0)	10 (%40,0)		

Kategorik değişkenlerde karşılaştırmalar ki kare testi (^{z2}) ile yapılmış, n, (%) ve p değerleri verilmiştir. ŞZS grubunda spermin için bir veri ve sitrulin için bir veri sapan değer (outlier) olduğu için, bu iki parametre ŞZS grubunda (n=53) olgu üzerinden analiz edilmiştir. Grup farkları istatistiksel anlamlı fark (p <0,05) gösteren değerler için verilmiştir.

4.3.4. İşitme Varsanısı Olan ve Olmayan Şizofreni Spektrum Gruplarında Agmatin Yolağı İlişkili Metabolitlerin Plazma Düzeylerinin Karşılaştırılması

İV(+) grubunda İV(-) grubuna kıyasla; plazma spermidin düzeyi (p=0,027) ve plazma spermin düzeyi (p=0,021) anlamlı yüksek, plazma sitrulin düzeyi ise anlamlı düşük (p=0,043)

bulunmuştur. Plazma agmatinaz, putresin ve NO düzeyleri İV(+) ve İV(-) grupları arasında anlamlı farklılık göstermemiştir.

İV(+) ve İV(-) gruplarında agmatin yolağı ilişkili metabolitlerin plazma düzeylerinin karşılaştırılması Tablo 4.3.4’de gösterilmiştir.

Tablo 4.3.4. İşitme Varsanısı Olan-Olmayan Şizofreni Spektrum Gruplarının Agmatin Yolağı İlişkili Metabolitler Açısından Karşılaştırılması

	İV(+) (n=28)	İV(-) (n=26)	p	Grup farkı
Agmatinaz (pg/ml)	694,45 (57,64)	676,95 (190,48)	p=0,307 ^m	
Putresin (nmol/ml)	3,04 (0,47)	2,82 (0,96)	p=0,121 ^m	
Spermidin (pg/ml)	690,64±121,1	587,49±196,6	p=0,027^{t *}	İV(+)>İV(-)
Spermin (ng/ml)	2,43±0,27	2,06±0,73	p=0,021^{t *}	İV(+)>İV(-)
Nitrik oksit (µmol/L)	39,97 (5,35)	40,40 (7,21)	p=0,665 ^m	
Sitrulin (µg/ml)	1,90 (0,535)	2,22 (1,98)	p=0,043^{m *}	İV(+)<İV(-)

Normal dağılan sürekli değişkenlerde karşılaştırmalar t testi (^t) ile yapılmış, ortalama±SS ve p değerleri gösterilmiştir. Normal dağılmayan sürekli değişkenlerde karşılaştırmalar Mann Whitney U testi (^M) ile yapılmış, median (IR) ve p değerleri gösterilmiştir. İV(+) grubunda spermin için bir veri ve sitrulin için bir veri sapan değer (outlier) olduğu için, bu iki parametre İV(+) grubunda (n=27) olgu üzerinden analiz edilmiştir. Grup farkları istatistiksel anlamlı fark (p <0,05*) gösteren değerler için verilmiştir. IR: Çeyrekler açıklığı (interquartile range)

4.3.5. İşitme Varsanısı Olan ve Olmayan Şizofreni Spektrum Gruplarında Agmatin Yolağı İlişkili Metabolitlerin Plazma Düzeylerini Ayırt Etmeye Yönelik ROC Analizi Bulguları

İV(+) ve İV(-) gruplarında agmatin yolağı ilişkili metabolitlerin plazma düzeylerini ayırt etmeye yönelik ROC analizi bulguları Tablo 4.3.5’de gösterilmiştir.

Tablo 4.3.5. İşitme Varsanısı Olan-Olmayan Şizofreni Spektrum Gruplarında Agmatin Yolağı İlişkili Metabolitlerin Plazma Düzeylerini Ayırt Etmeye Yönelik ROC Analizi Bulguları

	Kesme değeri	ROC Eğrisi Altındaki Alan (%95 CI)	Sensitivite (%95 CI)	Spesifisite (%95 CI)	+LR	-LR
Agmatinaz	666,13 (pg/ml)	0,581 (0,439-0,714)	78,57 (59,0 - 91,7)	50,0 (29,9 - 70,1)	1,57	0,43
Putresin	2,64 (nmol/ml)	0,623 (0,481-0,751)	89,29 (71,8 - 97,7)	42,31 (23,4-63,1)	1,55	0,25
Spermidin	542,3	0,657 (0,516-0,781)	96,43 (81,7 - 99,9)	30,77 (14,3-51,8)	1,39	0,12

	(pg/ml)					
Spermin	2,28 (ng/ml)	0,648 (0,505-0,774)	77,78 (57,7-91,4)	57,69 (36,9-76,6)	1,84	0,39
Nitrik oksit	44,11 (μmol/L)	0,534 (0,394-0,671)	85,71 (67,3-96,0)	26,92 (11,6-47,8)	1,17	0,53
Sitrulin	2,53 (μg/ml)	0,662 (0,519-0,786)	85,19 (66,3 - 95,8)	46,15 (26,6-66,6)	1,58	0,32

ROC: Receiver operating characteristic (ROC), CI: Güven aralığı, LR: Olabilirlik Oranları (Likelihood Ratio). Kesme değerleri Youden İndeksi ile belirlenmiştir.

4.3.6. İşitme Varsanısı Olan ve Olmayan Şizofreni Spektrum Gruplarında Agmatin Yolağı İlişkili Metabolitlerin ROC Analiziyle Elde Edilen Kesme Değerleri Açısından Karşılaştırılması

İV(+) ve İV(-) gruplarında agmatin yolağı ilişkili metabolitlerin ROC analiziyle elde edilen kesme değerleri açısından karşılaştırılması Tablo 4.3.6'da gösterilmiştir.

Tablo 4.3.6. İşitme Varsanısı Olan-Olmayan Şizofreni Spektrum Gruplarının Agmatin Yolağı İlişkili Metabolitlerin ROC Analiziyle Elde Edilen Kesme Değerleri Açısından Karşılaştırılması

	İV(+) (n=28)	İV(-) (n=26)	p	Grup farkı
Agmatinaz kesme değerinin				
Üstünde	22 (%78,6)	14 (%53,8)	p=0,054^{z2}	İV(+)>İV(-)
Altında	6 (%21,4)	12 (%46,2)		
Putresin kesme değerinin				
Üstünde	25 (%89,3)	16 (%61,5)	p=0,017^{z2*}	İV(+)>İV(-)
Altında	3 (%10,7)	10 (%38,5)		
Spermidin kesme değerinin				
Üstünde	27 (%96,4)	19 (%73,1)	p=0,016^{z2*}	İV(+)>İV(-)
Altında	1 (%3,6)	7 (%26,9)		
Spermin kesme değerinin				
Üstünde	21 (%77,8)	12 (%46,2)	p=0,018^{z2*}	İV(+)>İV(-)
Altında	6 (%22,2)	14 (%53,8)		
Nitrik oksit kesme değerinin				
Üstünde	5 (%17,9)	8 (%30,8)	p=0,392 ^{z2}	
Altında	23 (%82,1)	18 (%69,2)		
Sitrulin kesme değerinin				
Üstünde	16 (%59,3)	19 (%73,1)	p=0,288 ^{z2}	
Altında	11 (%40,7)	7 (%26,9)		

Kategorik değişkenlerde karşılaştırmalar ki kare testi (^{z2}) ile yapılmış, n, (%) ve p değerleri verilmiştir. İV(+) grubunda spermin için bir veri ve sitrulin için bir veri sapan değer (outlier) olduğu için, bu iki parametre İV(+) grubunda (n=27) olgu üzerinden

analiz edilmiştir. Grup farkları istatistiksel anlamlı fark ($p < 0,05^*$) veya sınırda önemlilik ($0,05 < p < 0,07$) gösteren değerler için verilmiştir.

4.3.7. İşitme Varsanısı Olan-Olmayan Şizofreni Spektrum ve Sağlıklı Kontrol Gruplarında Agmatin Yolağı İlişkili Metabolitlerin Plazma Düzeylerinin Karşılaştırılması

Plazma NO düzeyi; İV(+) ve İV(-) grupları arasında anlamlı fark göstermezken, her iki grupta da SK grubuna göre anlamlı yüksek saptanmıştır. Plazma spermidin düzeyi İV(+) ve SK grupları arasında anlamlı fark göstermezken, her iki grupta da İV(-) grubuna göre anlamlı yüksek saptanmıştır. Plazma spermin düzeyi SK grubunda İV(+) grubundan anlamlı yüksek ve İV(+) grubunda İV(-) grubundan anlamlı yüksek olacak şekilde üç grup arasında anlamlı farklılık göstermiştir.

Plazma agmatinaz, putresin ve sitrulin düzeyleri İV(+), İV(-) ve SK grupları arasında anlamlı farklılık göstermemiştir.

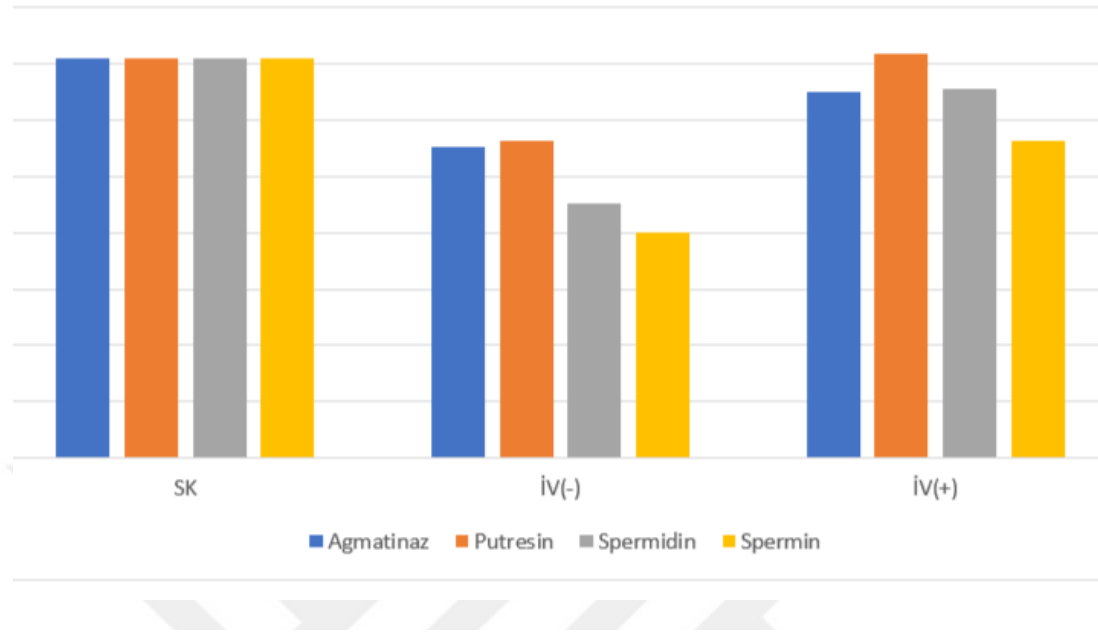
İV(+), İV(-) ve SK gruplarında agmatin yolağı ilişkili metabolitlerin plazma düzeylerinin karşılaştırılması Tablo 4.3.7’de gösterilmiştir.

Tablo 4.3.7. İşitme Varsanısı Olan-Olmayan Şizofreni Spektrum ve Sağlıklı Kontrol Gruplarının Agmatin Yolağı İlişkili Metabolitler Açısından Karşılaştırılması

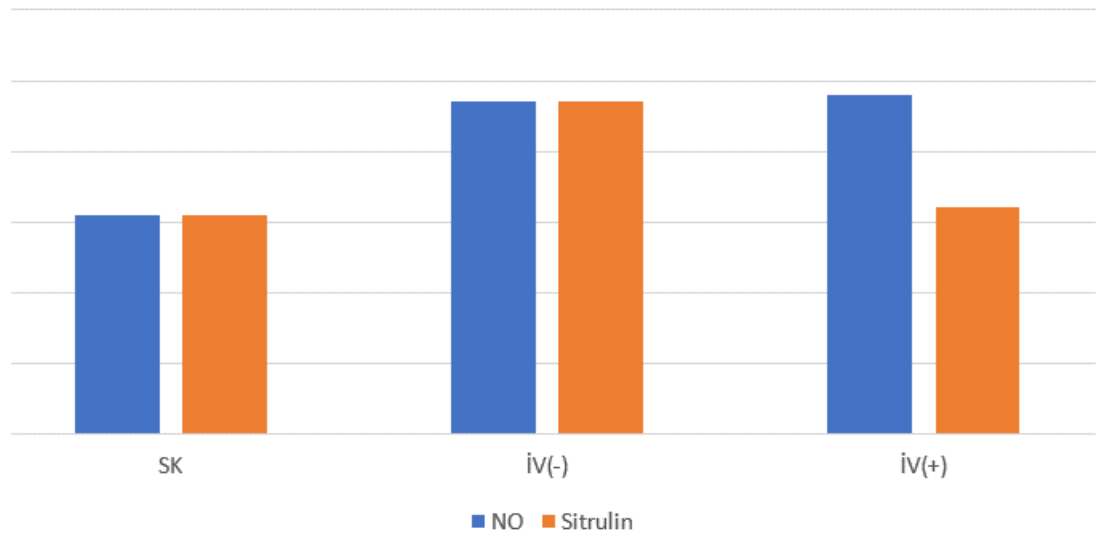
	İV(+) (n=28)	İV(-) (n=26)	SK (n=25)	P	Grup farkı
Agmatinaz (pg/ml)	676,6 (66,51)	653,4 (339,2)	711,1 (111,2)	$p=0,597^k$	
Putresin (nmol/ml)	3,13 (0,71)	2,87 (1,74)	3,08 (0,39)	$p=0,124^k$	
Spermidin (pg/ml)	686,6 (138,2)	577,95 (473)	744,7 (140,4)	$p=0,039^{k*}$	SK=İV(+)>İV(-)
Spermin (ng/ml)	$2,43 \pm 0,27$	$2,06 \pm 0,73$	$2,60 \pm 0,37$	$p=0,001^{a*}$	SK>İV(+)>İV(-)
Nitrik oksit ($\mu\text{mol/L}$)	42,10 (3,73)	39,15 (8,67)	36,75 (9,72)	$p=0,012^{k*}$	İV(+)=İV(-)>SK
Sitrulin ($\mu\text{g/ml}$)	1,9 (0,872)	2,58 (4,06)	1,83 (0,78)	$p=0,107^k$	

Normal dağılılan sürekli değişkenlerde karşılaştırmalar One Way Anova (^a) ile yapılmış, ortalama $\pm$ standart sapma ve p değerleri gösterilmiştir. Normal dağılmayan sürekli değişkenlerde karşılaştırmalar Kruskal Wallis (^k) ile yapılmış, median (IR) ve p değerleri gösterilmiştir. İV(+) grubunda spermin için bir veri ve sitrulin için bir veri sapan değer (outlier) olduğu için, bu iki parametre İV(+) grubunda (n=27) olgu üzerinden analiz edilmiştir. Grup farkları istatistiksel anlamlı fark ($p < 0,05^*$) gösteren değerler için verilmiştir. IR: Çeyrekler açıklığı (interquartile range)

Grafik 4.3.7.1. Agmatinaz enzimi ve ürünlerinin SK, İV(-) ve İV(+) gruplarında dağılımı



Grafik 4.3.7.2. Nitrik oksit sentetaz enzim ürünlerinin SK, İV(-) ve İV(+) gruplarında dağılımı



4.4. Korelasyon Analizleri

4.4.1. Şizofreni Spektrum Grubunda Sosyodemografik-Klinik Verilerin Korelasyon Bulguları

Şizofreni spektrum hasta grubu değerlendirildiğinde, yaş ile; ilk psikotik belirti yaşı, ilk psikotik bozukluk tanı alma yaşı, toplam hastalık süresi arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Yaş, toplam eğitim yılı ile negatif korelasyon göstermiştir.

Toplam eğitim yılı; sigaraya başlama yaşı ve varsanı sayısı ile pozitif korelasyon, ilk psikotik bozukluk tanı alma yaşı ile negatif korelasyon göstermiştir.

Annenin doğumdaki yaşı; psikiyatrik yatış süresi ile pozitif korelasyon, varsanı sayısı ile negatif korelasyon göstermiştir.

Psikiyatrik yatış sayısı; psikiyatrik yatış süresi, toplam hastalık süresi, varsanı sayısı, güncel tedavi klorpromazin eşdeğer dozu ile pozitif korelasyon göstermiştir.

Psikiyatrik yatış süresi; toplam hastalık süresi ve güncel klorpromazin eşdeğer dozu ile pozitif korelasyon göstermiştir.

İlk psikotik belirti yaşı ile; ilk psikotik bozukluk tanı alma yaşı ve sigaraya başlama yaşı arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. İlk psikotik belirti yaşı; ilk psikotik atakta tedavisiz geçen süre ve toplam hastalık süresi ile negatif korelasyon göstermiştir.

İlk psikotik bozukluk tanı alma yaşı ile sigaraya başlama yaşı arasında pozitif korelasyon saptanmıştır.

Toplam hastalık süresi ile; ilk psikotik atakta tedavisiz geçen süre ve günlük sigara kullanım miktarı arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Toplam hastalık süresi; sanrı sayısı ve sigaraya başlama yaşı ile negatif korelasyon göstermiştir.

Güncel klorpromazin eşdeğer dozu, günlük sigara kullanım miktarı ile pozitif korelasyon göstermiştir.

4.4.2. Şizofreni Spektrum Grubunda Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (PANSS) Puanlarının Korelasyon Bulguları

Şizofreni spektrum hasta grubu değerlendirildiğinde, PANSS pozitif belirti puanı ile; psikiyatrik yatış sayısı, PUKİ uyku süresi, PUKİ alışılmış uyku etkinliği, PUKİ uyku bozukluğu, AYDPA duyusal kaçınma ve plazma putresin düzeyi arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. PANSS pozitif belirti puanı; Stroop 5 süre ve Stroop toplam süre ile negatif korelasyon göstermiştir.

PANSS negatif belirti puanı ile; toplam hastalık süresi, güncel klorpromazin eşdeğer dozu, Stroop 3 süre, Stroop 4 süre, Stroop 5 süre, Stroop toplam süre, Stroop interferans, WCST perseveratif hata yüzdesi ve plazma nitrik oksit düzeyi arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. PANSS negatif belirti puanı; sanrı sayısı, ileri SDÖT puanı, toplam SDÖT puanı, WCST toplam doğru, WCST elde edilen kategori, WCST kavramsal düzeydeki yanıt yüzdesi, PUKİ

özel uyku kalitesi, PUKİ uyku süresi, PUKİ alışılmış uyku etkinliği ($p<0,001/ r= -0,450$), PUKİ toplam puanı ve AYDPA duyuşal arayış ($p=0,001/ r= -0,436$) puanı ile negatif korelasyon göstermiştir.

PANSS genel psikopatoloji puanı ile; psikiyatrik yatış sayısı ve AYDPA duyuşal kaçınma arasında pozitif korelasyon saptanmıştır.

PANSS toplam puanı ile; psikiyatrik yatış sayısı, psikiyatrik yatış süresi, WCST perseveratif hata yüzdesi ve AYDPA duyuşal kaçınma puanı arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. PANSS toplam puanı; ters SDÖT puanı, WCST toplam doğru sayısı ve WCST kavramsal düzeydeki yanıt yüzdesi ile negatif korelasyon göstermiştir.

PANSS otizm şiddet skoru (PAUSS) ile; psikiyatrik yatış sayısı, psikiyatrik yatış süresi, toplam hastalık süresi, güncel klorpromazin eşdeğer dozu, Stroop 3 süre, Stroop 4 süre, Stroop 5 süre, Stroop toplam süre, WCST toplam hata, WCST perseveratif yanıt sayısı, WCST perseveratif hata sayısı, WCST perseveratif hata yüzdesi arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. PAUSS; sanrı sayısı, ileri SDÖT puanı, toplam SDÖT puanı, WCST toplam doğru, WCST elde edilen kategori, WCST kavramsal düzeydeki yanıt yüzdesi, PUKİ özel uyku kalitesi, PUKİ uyku süresi, PUKİ alışılmış uyku etkinliği ($p<0,001/ r= -0,458$), PUKİ toplam puanı ve AYDPA duyuşal arayış puanı ile negatif korelasyon göstermiştir.

4.4.3. Şizofreni Spektrum Grubunda Stroop Testi Sonuçlarının Korelasyon Bulguları

Şizofreni spektrum hasta grubu değerlendirildiğinde, Stroop 1 süre ile; yaş ($p<0,001/ r= 0,555$), toplam hastalık süresi ve ilk psikotik bozukluk tanısı alma yaşı arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Stroop 1 süre; toplam eğitim yılı ve sanrı sayısı ile negatif korelasyon göstermiştir.

Stroop 2 süre ile; yaş ($p<0,001/ r= 0,649$), toplam hastalık süresi ($p=0,002/ r= 0,409$) ve ilk psikotik bozukluk tanısı alma yaşı arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Stroop 2 süre, toplam eğitim yılı ile negatif korelasyon göstermiştir.

Stroop 3 süre ile; yaş ($p=0,001/ r= 0,436$) ve toplam hastalık süresi ($p=0,001/ r= 0,418$) arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Stroop 3 süre, toplam eğitim yılı ile negatif korelasyon göstermiştir.

Stroop 4 süre ile; yaş ($p<0,001/ r= 0,646$), toplam hastalık süresi ($p=0,001/ r= 0,433$) ve AYDPA duyuşal hassasiyet arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Stroop 4 süre, toplam eğitim yılı ($p<0,001/ r= -0,544$) ile negatif korelasyon göstermiştir.

Stroop 5 süre ile; yaş ($p<0,001/ r= 0,505$), toplam hastalık süresi, ilk psikotik bozukluk tanısı alma yaşı ve plazma spermin düzeyi arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Stroop 5 süre; toplam eğitim yılı ($p<0,001/ r= -0,505$) ve sanrı sayısı ile negatif korelasyon göstermiştir.

Stroop toplam süre ile; yaş ($p<0,001/ r= 0,668$), toplam hastalık süresi ($p=0,001/ r= 0,445$) ve ilk psikotik bozukluk tanısı alma yaşı arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Stroop toplam süre; toplam eğitim yılı ($p<0,001/ r= -0,513$) ve sanrı sayısı ile negatif korelasyon göstermiştir.

Stroop interferans ile; yaş ve ilk psikotik bozukluk tanısı alma yaşı arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Stroop interferans; toplam eğitim yılı ($p=0,001/ r= -0,450$) ve sanrı sayısı ve AYDPA duyuşal arayış puanı ile negatif korelasyon göstermiştir.

Stroop testi toplam hata sayısı ile; yaş ve ilk psikotik bozukluk belirti yaşı arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Stroop testi toplam hata sayısı; toplam eğitim yılı ($p<0,001/ r= -0,496$) ile negatif korelasyon göstermiştir.

Stroop testi toplam düzeltme sayısı ile; AYDPA duyuşal hassasiyet, AYDPA duyuşal kaçınma ve plazma spermidin düzeyi arasında pozitif korelasyon saptanmıştır.

4.4.4. Şizofreni Spektrum Grubunda Wisconsin Kart Eşleme Testi (WCST) Puanlarının Korelasyon Bulguları

Şizofreni spektrum hasta grubu değerlendirildiğinde, WCST toplam doğru yanıt sayısı ile; toplam eğitim yılı ve özkıyım girişim sayısı ($p=0,003/ r= 0,829$) arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. WCST toplam doğru yanıt sayısı; yaş, psikiyatrik yatış süresi ($p=0,002/ r= -0,406$), toplam hastalık süresi, AYDPA duyuşal hassasiyet puanı ve plazma spermin düzeyi ile negatif korelasyon göstermiştir.

WCST toplam hatalı yanıt sayısı ile; yaş, psikiyatrik yatış süresi ve AYDPA duyuşal hassasiyet puanı arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. WCST toplam hatalı yanıt sayısı; toplam eğitim yılı ile negatif korelasyon göstermiştir.

WCST perseveratif yanıt sayısı ile; psikiyatrik yatış süresi, toplam hastalık süresi, AYDPA düşük kayıt, AYDPA duyuşal hassasiyet ($p=0,002/ r= 0,416$) ve AYDPA duyuşal kaçınma puanları arasında pozitif korelasyon saptanmıştır.

WCST non-perseveratif hata sayısı ile; psikiyatrik yatış süresi, plazma agmatinaz düzeyi ve plazma spermidin düzeyi arasında pozitif korelasyon saptanmıştır.

WCST perseveratif hata sayısı ile; yaş, psikiyatrik yatış süresi, toplam hastalık süresi, AYDPA düşük kayıt, AYDPA duyuşal hassasiyet ($p=0,002/ r= 0,417$) ve AYDPA duyuşal kaçınma puanı arasında pozitif korelasyon saptanmıştır.

WCST elde edilen kategori sayısı ile; toplam eğitim yılı ($p=0,002/ r= 0,411$) ve özkıyım girişim sayısı ($p=0,008/ r= 0,776$) arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. WCST elde edilen kategori sayısı; yaş ($p=0,001/ r= -0,428$), toplam hastalık süresi ve AYDPA duyuşal hassasiyet puanı ile negatif korelasyon göstermiştir.

WCST perseveratif hata yüzdesi ile; yaş, psikiyatrik yatış sayısı, psikiyatrik yatış süresi ($p=0,002/ r= 0,411$), toplam hastalık süresi, AYDPA düşük kayıt, AYDPA duyuşal hassasiyet ($p=0,002/ r= 0,419$) ve AYDPA duyuşal kaçınma puanı arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. WCST perseveratif hata yüzdesi; toplam eğitim yılı, özkıyım girişim sayısı ($p=0,01/ r= -0,763$) ve plazma spermin düzeyi ile negatif korelasyon göstermiştir.

WCST ilk kategoriye tamamlamak için gereken yanıt sayısı ile; psikiyatrik yatış süresi, ilk psikotik bozukluk tanı alma yaşı, plazma agmatinaz düzeyi, plazma spermidin düzeyi ve plazma spermin düzeyi ($p=0,08/ r= 0,379$) arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. WCST ilk kategoriye tamamlamak için gereken yanıt sayısı, plazma sitrulin düzeyi ile negatif korelasyon göstermiştir.

WCST kavramsal düzeydeki yanıtların yüzdesi ile; toplam eğitim yılı ve özkıyım girişim sayısı ($p=0,031/ r= 0,679$) arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. WCST kavramsal düzeydeki yanıtların yüzdesi; yaş, psikiyatrik yatış süresi ($p=0,001/ r= -0,430$), toplam hastalık süresi, AYDPA duyuşal hassasiyet, AYDPA duyuşal kaçınma, plazma spermin düzeyi ve plazma spermidin düzeyi ile negatif korelasyon göstermiştir.

4.4.5. Şizofreni Spektrum Grubunda Sayı Dizisi Öğrenme Testi (SDÖT) Puanlarının Korelasyon Bulguları

Şizofreni spektrum hasta grubu değerlendirildiğinde, ileri SDÖT puanı ile; toplam eğitim yılı ve özkıyım girişim sayısı ($p=0,012/ r= 0,750$) arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. İleri SDÖT puanı; yaş ($p=0,001/ r= -0,415$), toplam hastalık süresi ve AYDPA duyuşal hassasiyet puanı ile negatif korelasyon göstermiştir.

Ters SDÖT puanı ile; toplam eğitim yılı ve sanrı sayısı arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Ters SDÖT puanı; yaş ve toplam hastalık süresi ile negatif korelasyon göstermiştir.

Toplam SDÖT puanı ile; toplam eğitim yılı ($p=0,001/ r= 0,426$), özkıyım girişim sayısı ($p=0,04/ r= 0,655$) ve sanrı sayısı arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Toplam SDÖT puanı; yaş ve toplam hastalık süresi ile negatif korelasyon göstermiştir.

Şizofreni spektrumunda SDÖT ve WCST bulgularının; yaş, eğitim, psikiyatrik yatış süresi, toplam hastalık süresi ve özkıyım girişim sayısı ile korelasyonu Tablo 4.4.5'te gösterilmiştir.

Tablo 4.4.5. Şizofreni Spektrum Grubunda SDÖT ve WCST Bulgularının; Yaş, Eğitim, Psikiyatrik Yatış Süresi, Toplam Hastalık Süresi ve Özkıyım Girişim Sayısı ile Korelasyonu

		Yaş	Toplam Eğitim Yılı	Psikiyatrik Yatış Süresi	Toplam Hastalık Süresi	Özkıyım Girişim Sayısı
İleri						
SDÖT	r	-0,415*	0,389	-0,051	-0,292	0,750**
	p	0,001	0,003	0,711	0,029	0,012
Toplam						
SDÖT	r	-0,384	0,426*	-0,172	-0,304	0,655**
	p	0,004	0,001	0,205	0,023	0,04
WCST						
Doğru	r	-0,367	-0,316	-0,406*	-0,382	0,829**
	p	0,006	0,019	0,002	0,004	0,003
WCST						
Kategori	r	-0,428*	0,411*	-0,264	-0,335	0,776**
	p	0,001	0,002	0,052	0,012	0,008
WCST						
Perseveratif						
Hata %	r	0,316	-0,270	0,411*	0,343	-0,763**
	p	0,019	0,046	0,002	0,01	0,01
WCST						
Kavramsal						
Yanıt %	r	-0,305	0,276	-0,430*	-0,349	0,679**
	p	0,024	0,042	0,001	0,009	0,031

0,4<r<0,6*; r>0,6** SDÖT: Sayı Dizisi Öğrenme Testi, WCST: Wisconsin Kart Eşleme Testi.

4.4.6. Şizofreni Spektrum Grubunda Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi (PUKİ) Puanlarının Korelasyon Bulguları

Şizofreni spektrum hasta grubu değerlendirildiğinde, PUKİ öznel uyku kalitesi ile; günlük sigara kullanım miktarı ve sanrı sayısı arasında pozitif korelasyon saptanmıştır.

PUKİ uyku latansı ile AYDPA duyuşsal arayış arasında pozitif korelasyon saptanmıştır.

PUKİ uyku süresi ile varsanı sayısı arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. PUKİ uyku süresi, plazma nitrik oksit düzeyi ile negatif korelasyon göstermiştir.

PUKİ alışılmış uyku etkinliği ile sanrı sayısı arasında pozitif korelasyon saptanmıştır.

PUKİ uyku bozukluğu ile; sanrı ve varsanı sayısı arasında pozitif korelasyon saptanmıştır.

PUKİ uyku ilacı kullanımı ile; güncel klorpromazin eşdeğer dozu, sanrı sayısı ($p=0,001/ r=0,439$), plazma agmatinaz düzeyi, plazma putresin düzeyi ve plazma spermidin düzeyi arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. PUKİ uyku ilacı kullanımı; güncel antipsikotik dışı psikotrop kullanımı ve plazma sitrulin düzeyi ile negatif korelasyon göstermiştir.

PUKİ gündüz işlev bozukluğu ile varsanı sayısı ($p<0,001/ r= 0,468$) arasında pozitif korelasyon saptanmıştır.

PUKİ toplam puanı ile sanrı sayısı ($p<0,001/ r= 0,492$), varsanı sayısı ve plazma putresin düzeyi arasında pozitif korelasyon saptanmıştır.

4.4.7. Şizofreni Spektrum Grubunda Adölesan/Yetişkin Duyu Profili Anketi (AYDPA) Puanlarının Korelasyon Bulguları

Şizofreni spektrum hasta grubu değerlendirildiğinde, AYDPA düşük kayıt puanı ile; annenin doğumdaki yaşı, psikiyatrik yatış sayısı, psikiyatrik yatış süresi ve toplam hastalık süresi arasında pozitif korelasyon saptanmıştır.

AYDPA duyu hassasiyet puanı ile; psikiyatrik yatış sayısı, toplam hastalık süresi ve plazma spermidin düzeyi arasında pozitif korelasyon saptanmıştır.

AYDPA duyu kaçınma puanı ile; psikiyatrik yatış sayısı ($p=0,001/ r=0,453$) ve psikiyatrik yatış süresi arasında pozitif korelasyon saptanmıştır.

AYDPA duyu arayış puanı; psikiyatrik yatış sayısı ve ilk psikotik bozukluk tanı alma yaşı ile negatif korelasyon göstermiştir.

4.4.8. Şizofreni Spektrum Grubunda Agmatin Yolağı İlişkili Metabolitlerin Korelasyon Bulguları

Şizofreni spektrum hasta grubu değerlendirildiğinde, plazma agmatinaz düzeyi ile; WCST non-perseveratif hata sayısı, WCST ilk kategoriye tamamlamak için gereken yanıt sayısı ve PUKİ uyku ilacı kullanımı arasında pozitif korelasyon saptanmıştır.

Plazma putresin düzeyi ile; ilk psikotik bozukluk tanı alma yaşı, sanrı sayısı, PANSS pozitif belirti puanı, PUKİ uyku ilacı kullanımı ($p<0,001/ r=0,488$) ve PUKİ toplam puanı arasında pozitif korelasyon saptanmıştır.

Plazma spermin düzeyi ile; psikiyatrik yatış sayısı, psikiyatrik yatış süresi, WCST perseveratif hata yüzdesi ve WCST ilk kategoriye tamamlamak için gereken yanıt sayısı arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Plazma spermin düzeyi; Stroop 5 süre, WCST toplam doğru sayısı, WCST kavramsal düzeydeki yanıtların yüzdesi ile negatif korelasyon göstermiştir.

Plazma spermidin düzeyi ile; Stroop 3 düzeltme sayısı, stroop toplam düzeltme sayısı, WCST non-perseveratif hata sayısı, WCST ilk kategoriye tamamlamak için gereken yanıt sayısı, AYDPA duyuşal hassasiyet puanı ve PUKİ uyku ilacı kullanımı arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Plazma spermidin düzeyi; WCST kavramsal düzeydeki yanıtların yüzdesi ile negatif korelasyon göstermiştir.

Plazma NO düzeyi ile PANSS negatif belirti puanı arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Plazma NO düzeyi; Stroop 1 düzeltme sayısı ve PUKİ uyku süresi ile negatif korelasyon göstermiştir.

Plazma sitrulin düzeyi, ilk psikotik bozukluk tanı alma yaşı, sanrı sayısı, varsanı sayısı, WCST ilk kategoriye tamamlamak için gereken yanıt sayısı ve PUKİ uyku ilacı kullanımı ile negatif korelasyon göstermiştir.

4.5. Regresyon Analizleri

4.5.1. Şizofreni Spektrum veya Sağlıklı Kontrol Grubunda Olmayı Yordayan Faktörlere İlişkin Lojistik Regresyon Modeli

Şizofreni spektrum veya sağlıklı kontrol grubunda olmayı yordayan faktörlere ilişkin oluşturulan lojistik regresyon modelinde; plazma NO düzeyinin, plazma spermin düzeyinin, AYDPA düşük kayıt puanının ve WCST toplam doğru sayısının bir arada kullanımının iki grup arasındaki ayrımı %72,2 oranında sağladığı ortaya konmuştur. ŞZS grubunda (0) veya SK grubunda (1) olmayı NO düzeyi ve AYDA düşük kayıt puanı negatif yönde belirlerken; spermin düzeyi ve WCST toplam doğru sayısı pozitif yönde belirlemiştir.

ŞZS veya SK grubunda olmayı yordayan faktörlere ilişkin lojistik regresyon modeli Tablo 4.5.1’de gösterilmiştir.

Tablo 4.5.1. Şizofreni Spektrum veya Sağlıklı Kontrol Grubunda Olmayı Yordayan Faktörlere İlişkin Lojistik Regresyon Modeli

	B	S.E.	Wald	Df	Exp(B)	%95 Güven Aralığı	P
PUKİ Toplam Puanı	-0,112	0,135	0,685	1	0,894	0,686 – 1,165	0,408
AYDPA Düşük Kayıt	-,0,265	0,122	4,701	1	0,767	0,604 – 0,975	0,03*
Stroop Toplam Süre	0,16	0,021	0,558	1	1,016	0,975 – 1,058	0,455
Spermin (ng/ml)	3,093	1,136	7,411	1	22,052	2,378 – 205,509	0,006*
Nitrik Oksit (μmol/L)	-0,145	0,070	4,239	1	0,865	0,754 – 0,993	0,040*
WCST Toplam Doğru Sayısı	0,108	0,039	7,729	1	1,114	1,032 – 1,201	0,005*
AYDPA Duyusal Hassasiyet	0,082	0,087	0,900	1	1,086	0,916 – 1,286	0,343
AYDPA Duyusal Kaçınma	-0,199	0,752	0,070	1	0,820	0,188 – 3,578	0,792
Sigara Kullanımı (paket/gün)	-0,821	0,724	1,285	1	0,440	0,106 – 1,819	0,257
Sabit	-7,292	6,268	1,353	1	0,001		0,245

Nagelkerke R²= 0,722; Omnibus testi p<0,001; Hosmer ve Lemeshow testi p=0,652.

4.5.2. Şizofreni Spektrum veya Sağlıklı Kontrol Grubunda Olmayı Yordayan Agmatin Yolağı İlişkili Metabolitlerin ROC Analiziyle Elde Edilen Kesme Değerlerine İlişkin Lojistik Regresyon Analizi Bulguları

ŞZS veya SK grubunda olmayı yordayan diğer bir lojistik regresyon analizinde ise putresin düzeyinin kesme noktasının altında (1) veya üstünde olması (0); ŞZS (0) veya SK (1) grubunda olmayı negatif yönde belirlerken; NO düzeyinin kesme noktasının altında (1) veya üstünde olması (0), ŞZS (0) veya SK (1) grubunda olmayı pozitif yönde belirlemiştir.

ŞZS veya SK grubunda olmayı yordayan agmatin yolağı ilişkili metabolitlerin ROC analiziyle elde edilen kesme değerlerine ilişkin lojistik regresyon analizi bulguları Tablo 4.5.2’de gösterilmiştir.

Tablo 4.5.2. Şizofreni Spektrum veya Sağlıklı Kontrol Grubunda Olmayı Yordayan Agmatin Yolağı İlişkili Metabolitlerin ROC Analiziyle Elde Edilen Kesme Değerlerine İlişkin Lojistik Regresyon Analizi Bulguları

	B	S.E.	Wald	df	Exp(B)	%95 Güven Aralığı	p
Agmatinaz	-0,042	0,767	0,003	1	0,959	0,213 – 4,310	956
Putresin	-1,583	0,893	3,145	1	0,205	0,036 – 1,181	0,076
Spermidin	-1,777	1,180	2,270	1	0,169	0,017 – 1,707	0,132
Spermin	-1,041	0,778	1,789	1	0,353	0,077 – 1,623	0,181
Nitrik oksit	1,787	0,648	7,602	1	5,973	1,677 – 21,278	0,006*
Sitrulin	0,023	0,624	0,001	1	1,024	0,301 – 3,477	0,970

Sabit	-0,606	0,514	1,392	1	0,545	0,238
-------	--------	-------	-------	---	-------	-------

Nagelkerke R²= 0,402; Omnibus testi p<0,001; Hosmer ve Lemeshow testi p=0,128; ROC: Receiver operating characteristic.

4.5.3. İşitme Varsanısı Olan veya Olmayan Şizofreni Spektrum Grubunda Olmayı Yordayan Faktörlere İlişkin Lojistik Regresyon Modeli

İşitme varsanısı olan (0) veya olmayan (1) şizofreni spektrum gruplarında olmayı yordayan faktörlere ilişkin oluşturulan lojistik regresyon modelinde; WCST toplam doğru sayısı ve PUKİ toplam puanının bir arada kullanımının iki grup arasındaki ayrımı %44,6 oranında sağladığı ortaya konmuştur. WCST toplam doğru sayısı işitme varsanısı olan (0) veya olmayan (1) şizofreni spektrum gruplarında olmayı pozitif yönde belirlerken; PUKİ toplam puanı negatif yönde belirlemiştir.

İV(+) veya İV(-) grubunda olmayı yordayan faktörlere ilişkin lojistik regresyon modeli Tablo 4.5.3'te gösterilmiştir.

Tablo 4.5.3. İşitme Varsanısı Olan veya Olmayan Şizofreni Spektrum Grubunda Olmayı Yordayan Faktörlere İlişkin Lojistik Regresyon Modeli

	B	S.E.	Wald	df	Exp(B)	%95 Güven Aralığı	p
WCST Toplam Doğru Sayısı	0,038	0,020	3,670	1	1,039	0,999 – 1,080	0,055*
PUKİ Toplam Puanı	-0,313	0,120	6,792	1	0,732	0,578 – 0,925	0,009*
Spermidin	-0,003	0,004	0,510	1	0,997	0,990 – 1,005	0,475
Sitrulin	0,234	0,393	0,356	1	1,264	0,585 – 2,728	0,551
Sabit	0,363	3,707	0,010	1	1,437		0,922

Nagelkerke R²= 0,446; Omnibus testi p<0,001; Hosmer ve Lemeshow testi p=0,635

4.5.4. PANSS Toplam Puanını Yordayan Faktörlere İlişkin Lineer Regresyon Modeli

PANSS toplam puanını yordayan lineer regresyon analizine göre AYDPA duyusal kaçınma puanı PANSS toplam puanını pozitif yönde belirlerken; WCST kavramsal düzeydeki yanıtların yüzdesi negatif yönde belirlemiştir.

PANSS toplam puanını yordayan faktörlere ilişkin lineer regresyon modeli Tablo 4.5.4'te gösterilmiştir.

Tablo 4.5.4. PANSS Toplam Puanını Yordayan Faktörlere İlişkin Lineer Regresyon Modeli

	B	Std. Error	β	%95 Güven Aralığı	p
Sabit	76,959	15,968		45,142 – 108,775	0,000*
AYDPA Duyusal Kaçınma	0,684	0,294	0,224	0,098 – 1,270	0,023*
WCST kavramsal düzeydeki yanıtların yüzdesi	-0,699	0,132	-,0509	-0,963 – -0,435	0,000*

Adjusted R²= 0,446; F=22,767; p<0,05*

4.5.5. PANSS Pozitif Belirti Puanını Yordayan Faktörlere İlişkin Lineer Regresyon Modeli

PANSS pozitif puanını yordayan lineer regresyon analizine göre, PANSS pozitif puanını AYDA duyusal kaçınma puanı ve PUKİ uyku süresi puanı pozitif yönde belirlemiştir.

PANSS pozitif belirti puanını yordayan faktörlere ilişkin lineer regresyon modeli Tablo 4.5.5'te gösterilmiştir.

Tablo 4.5.5. PANSS Pozitif Belirti Puanını Yordayan Faktörlere İlişkin Lineer Regresyon Modeli

	B	Std. Error	β	%95 Güven Aralığı	p
Sabit	0,477	3,664		-6,823 – 7,777	0,897
AYDPA Duyusal Kaçınma	0,327	0,088	0,392	0,152 – 0,502	0,000*
PUKİ Uyku süresi	1,676	0,902	0,196	-0,123 – 3,474	0,067

Adjusted R²= 0,159; F=8,197; p<0,05*

5. TARTIŞMA

Bu çalışmanın en önemli sonucu, şizofreni spektrum (ŞZS) hastalarında işitme varsanıları ile agmatin yolağı ilişkili metabolitlerin plazma düzeyleri arasında anlamlı ilişki bulunduğunu göstermiş olmamızdır. Hipotezlerimizle uyumlu olarak İV(+) hastalarında İV(-) hastalarına kıyasla; plazma spermin ve plazma spermidin düzeyleri anlamlı yüksek, plazma sitrulin düzeyleri ise anlamlı düşük saptanmıştır. Görebildiğimiz kadarıyla bu çalışma, şizofreni spektrum hastalarında agmatin yolağı ilişkili metabolitleri işitme varsanılarıyla ilişkili bulgular açısından karşılaştıran ilk çalışmadır. Bu çalışmanın en önemli sonuçlarından bir diğeri, ŞZS hastalarında sağlıklı kontrollere kıyasla plazma nitrik oksit (NO) düzeyinin anlamlı yüksek ve spermin düzeyinin anlamlı düşük saptanmış olmasıdır.

Daha önce gerçekleştirilen çalışmaların çoğunda, plazma NO düzeyinin ŞZS olgularında sağlıklı kontrollere göre anlamlı yükseklik gösterdiği bildirilmiştir. Elli ŞZS hastası ile 50 SK'nın karşılaştırıldığı bir çalışmada, plazma NO düzeyi ŞZS hastalarında anlamlı yüksek bulunmuştur (Gonzalez-Lienres vd., 2014). Ülkemizde gerçekleştirilen ve 66 erkek şizofreni hastası ile 28 sağlıklı erkeğin karşılaştırıldığı bir çalışmada da, plazma NO düzeyi şizofreni grubunda anlamlı yüksek saptanmıştır (Yılmaz vd., 2007). Başka bir çalışmada da 100 şizofreni hastası ile 51 SK karşılaştırılmış, plazma NO düzeyinin şizofreni grubunda anlamlı yüksek bulunduğu bildirilmiştir (Akyol vd., 2002). Bizim çalışmamızda da literatürdeki bu sonuçlarla tutarlı olarak, plazma NO düzeyi ŞZS hastalarında sağlıklı kontrollerden anlamlı yükseklik göstermiştir. Ancak, görece daha az olmakla birlikte, literatürde ŞZS hastalarında sağlıklı kontrollere göre plazma NO yüksekliği olmadığını bildiren çalışmalar da mevcuttur. Aktif psikotik ataktaki 30 ŞZS olgusu, manik ataktaki 30 bipolar bozukluk olgusu ve 30 sağlıklı kontrolün kıyaslandığı bir çalışmada; plazma NO düzeyleri one way ANOVA istatistiğinde üç grup arasında anlamlı fark

göstermemiş, ancak post hoc karşılaştırmalarda şizofreni grubunda sağlıklı kontrol grubundan anlamlı düşük bulunmuştur (Üstündağ vd., 2020). Bu çalışmada, literatürle uyumsuz sonucun nedeni; plazma NO düzeylerinin normal dağılım gözetilerek yapılan one way ANOVA istatistiğinde üç grup arasında fark göstermemesine rağmen, post hoc analizlerde iki grup arası anlamlı fark gösterdiğinin bildirilmiş olması olabilir. Bunun yanı sıra, bu araştırmaya literatürdeki çalışmaların çoğunluğundan farklı olarak remisyonadaki ŞZS hastalarının dahil edilmemiş olması da dikkat çekmektedir.

Nitrik oksit (NO), santral sinir sisteminde hem sitoprotektif, hem de yüksek düzeylerinde sitotoksik/nörodejeneratif özellikleri olan bir moleküldür (Bernstein 2005). Beyindeki NO'nun %90'ını üreten nöronal nitrik oksit sentetaz (nNOS), NMDA reseptörü ile yakın ilişkidir. NMDA reseptörünün aktivasyonu sonucunda NO üretimi artmakta, artan NO glutamaterjik iletiyi etkileyerek sinaptik plastisite ile nörobilişsel işlevler üzerinde iyileştirici etkiler gösterebilmektedir (Bernstein 2005; Wiesinger, 2001). Ayrıca NO, uyku-uyanıklık döngüsünün düzenlenmesinde de rol oynamaktadır (Calabrese vd., 2007). Şizofreni hastalarının prodromal dönemden itibaren bilişsel yetersizlikler ve uyku problemlerine sahip olduğu bilinmektedir (Esen-Danacı vd., 2021; Green vd., 2004; Keshavan ve ark., 2004; Lunsford-Avery ve Mittal, 2013; Yung ve McGorry, 1996). Sağlıklı bireylere kıyasla ŞZS hastalarındaki plazma NO düzeyi yüksekliğinin bir sebebi; artan nitrik oksitin, nörobiliş ve uyku problemleri üzerindeki nöroprotektif ve iyileştirici etkileri olabilir.

Ancak yukarıda da belirtildiği üzere, NO'nun nöroprotektif/iyileştirici etkilerinin yanı sıra; nörotoksik etkileri de bulunmaktadır. Özellikle inflamatuvar reaksiyonlara yol açan beyin patolojilerinde, mikrogialar tarafından eksprese edilen indüklenebilir NOS'un (iNOS) nörotoksik NO üretimine yol açtığı bilinmektedir. Şizofreni etiyopatogenezinde de immün-inflamatuvar tepkilerin yer aldığı düşünülmektedir. NO, eşleşmemiş elektronu nedeniyle serbest radikal olarak davranarak oksidan süreçlerde de rol oynamaktadır. Süperoksit ile birleştiğinde güçlü bir oksidan ve nitratlama maddesi olan peroksite dönüşerek; lipid peroksidasyonuna,

protein-aminoasit ve nükleik asit hasarına yol açmakta ve nörodejeneratif süreci tetikleyebilmektedir (Bernstein 2005). Bu yönüyle NO bir prooksidandır ve antioksidan özellikli poliaminlerde de azalmaya neden olmaktadır (Wiesinger, 2001). Ayrıca NO, aşırı sentezi halinde glutamat üretiminde fazlaca artışa ve glutamat nörotoksitesi yoluyla nöronal hücre hasarına/ölümüne yol açmaktadır (Freitas ve ark., 2016). Aşağı yönde glutamaterjik transmisyon artışının; ventral tegmental alanda uyarım ile mezolimbik dopaminerjik transmisyonda artışa, sonuç olarak da pozitif psikotik belirtilere yol açtığı bilinmektedir (Stahl, 2018). ŞZS olgularındaki dopaminerjik anormalliklerin NO işlev bozukluklarına sekonder olduğu ve NO'nun hem glutamaterjik hem de dopaminerjik transmisyonu etkileyerek psikoz gelişiminde rol oynadığı, literatürde giderek daha çok belirtilmektedir (Paulo vd., 2016). Sonuç olarak NO'nun santral sinir sisteminde sürekli yüksek düzeyde olması; oksidatif stresi, nöronal toksisite/hasar/ölümü ve psikoz eğilimini artırmaktadır. Bu nedenle işlev gerekmedikçe santral sinir sisteminde NOS'un inaktif durumda olduğu belirtilmektedir (Little vd., 2012). ŞZS hastalarında yüksek saptadığımız NO, şizofrenideki nörodejeneratif süreçle de ilişkili olabilir. Nitekim çalışmamızda plazma NO düzeyi; PANSS negatif belirti puanı ile pozitif korelasyon göstermiştir.

Çalışmamızda sağlıklı kontrollere kıyasla ŞZS hastalarında plazma spermin düzeyi anlamlı düşük saptanmıştır. ROC analizi ile belirlenen kesme değerlerine göre, plazma spermidin ve putresin düzeyleri de ŞZS hastalarında sağlıklı kontrollere göre anlamlı düşüklük göstermiştir. Agmatin metabolitleri olan putresin, spermidin ve spermin antioksidan özellikli poliaminlerdir ve oksidatif strese yol açan serbest radikalleri bağlayarak nörotoksisite riskini azaltmaktadırlar (Limon vd., 2016; Wu vd., 2017). Bu yolla sağladıkları koruyucu etkileri, nörodejeneratif hastalıklar için hayvan modellerinde gösterilmiştir. Spermidinin, Parkinson Hastalığı ve Huntington Hastalığı'nda koruyucu etkileri olduğu bildirilmiştir (Büttner vd., 2014; Velloso vd., 2009).

Çalışmamızdaki ŞZS grubunda SK grubuna kıyasla; prooksidan özellikli NO düzeyinde artış ve antioksidan özellikli poliamin (spermin, spermidin, putresin) düzeylerinde azalma olması, hastalarda prooksidan/antioksidan dengesinde bir bozulma olduğunu düşündürmekte ve oksidatif strese işaret etmektedir. Oksidatif stres, şizofreni etiyolojisindeki hem genetik hem de çevresel faktörler ile ilişkilendirilmiştir (Nunomura vd., 2014). Şizofreni etiyopatogenezindeki neden-sonuç rolü net olmamakla birlikte, hastalığın seyrinde oksidatif stresin önemli bir yeri olduğu bilinmektedir (Akyol vd., 2002). Bizim bulgularımızla uyumlu olarak, şizofreni olgularında prooksidan/antioksidan oranındaki artış ve ilişkili nörotoksisiteyi ortaya koyan çok sayıda çalışma literatürde mevcuttur (Boskovic vd., 2011; Do vd., 2000; Gonzalez-Liencre vd., 2014; Mahadik vd., 2001; Prabakaran vd., 2007; Reddy vd., 2003; Wang vd., 2009; Yao vd., 1998).

Nitrik oksit düzeylerindeki artışın yol açtığı oksidatif stres koşullarında, onarım fazına geçildiği ve antioksidan poliaminlerin (spermin, spermidin, putresin) öncülü olan agmatin sentezinin koruyucu bir mekanizma olarak indüklendiği belirtilmektedir. Arıcıoğlu ve Altınbaş tarafından (2003) bildirilen bir çalışmada, beyin dokusunda stres varlığında agmatin üretiminin 5 kat arttığı ortaya konmuştur (Arıcıoğlu ve Altınbaş, 2003). Onarım fazında artışa geçen agmatin ve ana metaboliti olan putresinin NOS inhibe edici özellikleri bulunmaktadır. Buna bağlı olarak, agmatin sentezi indüklendiğinde; hem NOS inhibe olmakta ve NO üretimi azalmakta, hem de artan agmatin metabolitleri (spermin, spermidin, putresin) hücre büyümesini ve onarımını desteklemektedir (Wiesinger, 2001). Artan agmatin ve ana metaboliti olan putresin, NOS'un yanı sıra NMDA reseptör blokajı da sağlamaktadır. NOS inhibisyonuyla NO üretimini ve inflamasyonu, NMDA antagonizması yoluyla da glutamat toksisitesinin etkilerini azalttıkları belirtilmektedir (Halaris ve Plietz, 2007). Putresinin ayrıca, NMDA reseptör antagonizması aracılığıyla serbest radikal toksisitesini giderdiği ve apoptozu önlediği hayvan deneylerinde gösterilmiştir (Grancara vd., 2012).

Putresin metabolitleri olan spermin ve spermidin de antioksidan özellikli poliaminlerdir (Limon vd., 2016; Wu vd., 2017). Ayrıca spermin ve spermidin, sinaptik plastisite ve bellek işlevleri ile yakından ilişkili NMDA reseptörlerine birden çok mekanizma ile etki edebilmektedir (Geoffroy vd., 2022; Giardi vd., 2020; Guerra vd., 2016; Polis vd., 2021). NMDA reseptörünün poliamin bağlayıcı allosterik bölgesi ile spermin/spermidinin spesifik olarak etkileşime girebildiği ortaya konmuştur (Guerra vd., 2016). Poliamin bağlanma bölgesi ile bellek süreçleri arasında bağlantı kurulmuş, spermin/spermidinin hipokampüste öğrenme yeteneğiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir. NMDA reseptörlerinin pozitif modülatörü olan spermin/spermidinin, glutamaterjik ve kolinerjik transmisyon bozukluklarını telafi edebileceği ve bellek/öğrenme bozukluklarını ortadan kaldıracabileceği belirtilmektedir (Makletsova vd., 2022).

Çalışmamızda ŞZS grubunun genelinde SK grubuna kıyasla daha düşük saptadığımız antioksidan özellikli poliaminler (putresin, spermin, spermidin); nörobilişin görece daha bozuk olduğu İV(+) grubunda İV(-) grubuna kıyasla daha yüksek bulunmuştur. Bu sonuç, ŞZS grubunun genelinde azalmış olan antioksidan özellikli poliaminlerin; nörobilişsel bozulmanın görece daha şiddetli olduğu İV(+) grubunda bir koruyucu/telafi edici mekanizma olarak artışa geçtiğini düşündürülebilir. Martínez-Cengotitabengoa ve arkadaşlarının 28 ilk atak psikoz hastası ile 28 sağlıklı kontrolü oksidatif stres ve nörobiliş açısından karşılaştırdığı bir çalışmada, hastalardaki antioksidan düzeylerinin sağlıklı kontrollerden anlamlı düşük olduğu ortaya konmuştur. Bu çalışmada prooksidan/antioksidan dengesindeki bozulma ile nörobilişsel işlevlerden yürütücü işlevler alanı ilişkili bulunmuş; dikkat ve işlem belleği alanlarında ise oksidatif stres ile bir ilişki bulunmadığı bildirilmiştir (Martínez-Cengotitabengoa vd., 2012). Bizim çalışmamızda da WCST ile değerlendirdiğimiz yürütücü işlev yetersizlikleri İV(+) ve İV(-) grupları arasında çok sayıda anlamlı farklılık göstermiştir. Ayrıca WCST yetersizlikleri, çalışmamızda agmatinaz enzim düzeyi ve antioksidan özellikli poliaminler ile pozitif korelasyon, NOS ürünü olan

sitrulin ile negatif korelasyon göstermiştir. Yani, yürütücü işlevler bozuldukça antioksidan özellikli poliaminler artma, NOS ürünü sitrulin ise azalma eğiliminde gibi görünmektedir. Martínez-Cengotitabengoa ve arkadaşlarının (2012) çalışma sonucuna benzer şekilde, dikkat işlevini değerlendirdiğimiz Stroop testi sonuçları ve işlem belleğini değerlendirdiğimiz SDÖT puanları açısından ise İV(+) ve İV(-) grupları arasında anlamlı farklılık ortaya çıkmamıştır. Bulgularımız, ŞZS grubunun genelinde azalmış olan antioksidan özellikli poliaminlerin; yürütücü işlev yetersizliklerinin görece daha şiddetli olduğu İV(+) grubunda bir koruyucu/telafi edici mekanizma olarak artışa geçtiğini düşündürmektedir.

Pavlović ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen bir çalışmada ise, şizofreni olgularındaki prooksidan/antitoksidan dengesi bozulmasının, pozitif psikotik belirtiler ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (Pavlović vd., 2002). Bizim çalışmamıza göre de antioksidan özellikli poliamin düzeylerinin artış gösterdiği İV(+) grubunda; PANSS pozitif belirti puanı ve sanrı-varsanı sayısı İV(-) grubundan anlamlı yüksektir. Çalışmamızda antioksidan özellikli poliaminlerin plazma düzeyleri SK grubunda en yüksek, İV(-) grubunda en düşük saptanmış; İV(+) grubunda ise SK ve İV(-) grupları arasında yer almıştır. Spermin düzeyi için sonuçlar $SK > İV(+) > İV(-)$ şeklinde iken, spermidin düzeyi için $SK = İV(+) > İV(-)$ şeklinde olmuştur. Plazma putresin düzeyi için; SK grubu İV(-) grubundan sınırdan önemli yükseklik göstermiş, İV(+) grubu SK ve İV(-) grupları arasında yer alarak her iki gruba benzerlik göstermiştir. ROC analizi ile belirlenen kesme değerlerine göre ise plazma putresin düzeyi; hem SK grubunda ŞZS grubuna göre, hem de İV(+) grubunda İV(-) grubuna göre anlamlı yükseklik göstermiştir. Ayrıca plazma putresin düzeyi PANSS pozitif belirti puanı ile pozitif korelasyon göstermiştir. Bu bulgularımız, prooksidan/antitoksidan dengesindeki bozulmanın ŞZS hastalarının çoğunda NO yönünde arttığını; ancak PANSS pozitif belirti puanı ve sanrı-varsanı sayısının daha yüksek olduğu İV(+) grubunda bir koruyucu/telafi edici mekanizma olarak antioksidan özellikli poliaminlerin artışa geçtiğini düşündürmektedir. Bulgularımız Pavlović ve arkadaşlarının 2002'de

bildirdiği “şizofrenide prooksidan/anitoksidan dengesi bozulmasının, pozitif psikotik belirtiler ile ilişkili olduğu” sonucuyla uyumludur.

Çalışmamızda NOS enzim ürünlerinden olan sitrulinin plazma düzeyi ise, İV(+) grubunda İV(-) grubuna göre anlamlı düşüklük göstermiştir. Garip ve arkadaşları (2019) tarafında bildirilen bir çalışmada ilk atak psikozda olan 40 hastada 10 haftalık antipsikotik tedavinin öncesinde ve sonrasında ortaya konan plazma sitrulin düzeyi yüksekliği, psikotik semptomların daha az şiddetli olması ile ilişkilendirilmiştir (Garip vd., 2019). Bu çalışmanın sonucu ile tutarlı olarak bizim çalışmamızda da; PANSS pozitif belirti puanı ve sanrı-varsanı sayısının anlamlı daha düşük saptandığı İV(-) grubunda, İV(+) grubuna kıyasla plazma sitrulin düzeyi anlamlı yükseklik göstermiştir. Agmatinaz enzimi ürünleri olan poliaminlerin (spermin, spermidin, putresin) anlamlı yüksek çıktığı İV(+) grubunda, NOS enzim ürünü olan sitrulinin anlamlı düşük çıkması şaşırtıcı değildir ve hipotezlerimiz ile uyumludur. Bu sonucun en olası nedeni, İV(+) grubunda daha yüksek saptanan poliaminlerin öncülü olan agmatinin NOS inhibe edici özelliğidir (Halaris ve Plietz, 2007). Üstelik putresinin de NOS inhibe edici özelliği bulunmaktadır (Halaris ve Plietz, 2007) ve çalışmamızda ROC analizi ile belirlenen kesme değerine göre putresin de İV(+) grubunda anlamlı yükseklik göstermiştir. Yani, psikotik belirtilerin daha fazla olduğu İV(+) grubunda yükselen poliaminler, NOS inhibisyonu üzerinden NOS ürünü olan sitrulin düzeyinde düşüşe neden olmuş olabilir.

Çalışmamızda, psikiyatrik öyküde insomni, sirkadiyen ritm bozukluğu ve parasomni varlığı ŞZS grubunda SK grubuna kıyasla anlamlı yüksek saptanmıştır. Ayrıca son bir aylık uyku profilini değerlendirdiğimiz PUKİ'nin öznel uyku kalitesi, uyku latansı, uyku ilacı kullanımı, gündüz işlev bozukluğu alt bileşen skorları ve PUKİ toplam skoru da ŞZS grubunda SK grubuna kıyasla yükseklik göstermiştir.

Şizofreni spektrum hastalarının uyku problemlerini prodromal dönemden itibaren yaşadıkları bilinmektedir (Keshavan vd., 2004; Lunsford-Avery ve Mittal, 2013; Yung ve McGorry, 1996). Hatta uyku bozukluklarının şizofrenide ilk psikotik

belirtilerin prezente olmasına katkı sağlayan bir faktör olduğu öne sürülmüştür (Ruhrmann ve ark. 2010). Yüksek yoğunluklu elektroensefalografi (EEG) çalışmaları, şizofreni spektrumundaki bireylerde uyku içciklerinde (12-14 Hz'lik küçük dalgalar) belirgin azalma olduğunu ortaya koymuştur (Ferrarelli ve Tononi, 2011). Polisomnografi verilerinin elde edildiği çalışmalarda uyku latansı ve uyku başlangıcından sonra uyanma bulgularının şizofrenide arttığı saptanmıştır. Uyku etkinliği, toplam uyku süresi, REM uykusu, REM latansı ve yavaş dalga uykusunun (non-REM Evre 3 uykusu) ise azalmış olduğu ortaya konmuştur (Monti vd. 2013). Bulgularımız ŞZS hastalarında uyku bozukluklarını araştıran çok sayıda çalışmanın (Afonso vd., 2014; Akıncı vd., 2021; Lamont vd., 2010; Mansour vd., 2005; Royuela vd., 2002) sonuçları ile uyumludur.

Bizim çalışmamızın en önemli sonuçlarından biri, ŞZS hastalarında uyku bozuklukları ile işitme varsanıları arasında anlamlı ilişki olduğunu göstermiş olmamızdır. Hipotezlerimizle uyumlu olarak; psikiyatrik öyküde insomni varlığı, sirkadiyen bozukluk ve parasomni varlığı İV(+) hastalarında İV(-) hastalarına kıyasla anlamlı yükseklik göstermiştir. Ayrıca son bir aylık uyku profilini değerlendirdiğimiz PUKİ'nin uyku bozukluğu, uyku ilacı kullanımı ve gündüz işlev bozukluğu alt bileşen skorları ile PUKİ toplam puanı da İV(+) grubunda İV(-) grubuna kıyasla anlamlı yüksek saptanmıştır. Reeve ve arkadaşları tarafından 29 katılımcıyla yürütülen bir çalışmada; varsanılar ile uykusuzluk arasında anlamlı ilişki ortaya konmuştur. Aynı çalışmada daha kısa uyku süresi; hem şiddetli paranoid/persekütif düşünceler/sanrılar hem de varsanılar ile ilişkilendirilmiştir. Ancak, bu çalışmada işitme varsanısı ya da diğer varsanı türleri açısından bir karşılaştırma yapılmamıştır (Reeve vd., 2018). Goines ve arkadaşları tarafından 2019'da bildirilen çalışmada; uyku problemlerinin özellikle paranoya ve varsanılar ile ilişkili olduğu belirtilmiştir. Aynı çalışmada psikotik belirtileri hafif düzeyde olan genç erişkinlerdeki paranoid fikirlerin, uyku sorunlarının eşlik etmesi halinde arttığı belirtilmiştir (Goines vd., 2019). Ancak bu çalışmada da varsanı türlerine göre bir araştırma yapılmamıştır.

Yu ve arkadaşlarının (2021) bildirdiği bir çalışmada ise, bizim çalışmamızın sonuçlarıyla tutarlı olarak işitme varsanılarının; uykusuzluk yakınması, uyku süresi ve kolay uyanma ile genetik olarak anlamlı ilişkide olduğu ortaya konmuştur. Aynı çalışmada uyku süresi ile işitme varsanıları arasında tek yönlü bir nedensel ilişki bulunduğu belirtilmiştir (Yu vd., 2021). Mulligan ve arkadaşlarının (2016) bildirdikleri bir çalışmada, şizofreni hastalarında; uyku bölünmelerinde artışın ve öznel-nesnel uyku etkinliğindeki azalmanın ertesi gün deneyimlenen işitme varsanılarını daha fazla öngördüğü gösterilmiştir. Aynı çalışmada nesnel uyku bölünmesi ve azalmış uyku kalitesinin ise paranoid düşünceler ve kontrol sanrılarını daha fazla öngördüğü bildirilmiştir (Mulligan vd., 2016). Hennig ve arkadaşlarının (2020) bildirdiği bir çalışmada, psikoz eğilimi yüksek kişilerde daha az dinlendirici uyku ve daha fazla rüya hatırlama gibi parasomnial özelliklerin varsanı deneyimlerini öngördüğü bulunmuştur. Ayrıca daha kötü uykunun işitme varsanılarını öngördüğü, ancak bunun tersinin geçerli olmadığı gösterilmiştir. Aynı çalışmada daha kısa uyku süresinin paranoyayı öngördüğü, zayıf uyku ve paranoya arasında çift yönlü ilişkiler bulunduğu da ortaya konmuştur (Hennig vd., 2020). Yenice ve arkadaşları tarafından 73 psikotik bozukluk olgusu ile gerçekleştirilen bir çalışmada ise işitme varsanıları; hem parasomnial yakınmalar ve 3 günden uzun süren insomni atakları, hem de ‘pasiflik sanrıları’ ile anlamlı ilişki göstermiştir (Yenice vd., 2022). Bu çalışmaların sonuçlarıyla tutarlı olarak, bizim çalışmamıza göre de İV(+) grubunda İV(-) grubuna kıyasla geçmiş ve güncel uyku problemlerinin yanı sıra; sanrı sayısı ve PANSS pozitif belirti puanı anlamlı yüksektir. Ayrıca çalışmamızda sanrı sayısı ile PUKİ’nin öznel uyku kalitesi, alışılmış uyku etkinliği, uyku bozukluğu, uyku ilacı kullanımı alt bileşen skorları ve toplam PUKİ puanı arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Çalışmamızda varsanı sayısı da PUKİ’nin uyku süresi, uyku bozukluğu, gündüz işlev bozukluğu alt bileşen skorlarıyla ve toplam PUKİ puanıyla pozitif korelasyon göstermiştir. Afonso ve arkadaşlarının (2011) bildirdikleri bir çalışmada, şizofreni tanılı hastalarda pozitif semptomların daha fazla uyku-uyanıklık düzen bozukluğu ve daha kötü uyku kalitesi

ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Aynı çalışmada daha fazla pozitif semptomu sahip şizofreni hastalarının, negatif semptomları baskın olan hastalara kıyasla daha kötü uyku kalitesine sahip oldukları ortaya konmuştur (Afonso vd., 2011). Bizim çalışmamızda da PANSS pozitif belirti puanı ile PUKİ uyku süresi, alışılmış uyku etkinliği ve uyku bozukluğu alt bileşen skorları arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. PANSS negatif belirti puanı ise PUKİ öznel uyku kalitesi, uyku süresi, alışılmış uyku etkinliği alt bileşen skorları ve PUKİ toplam puanı ile negatif korelasyon göstermiştir. Bu bulgularımız, Afonso ve arkadaşlarının 2011’de bildirdiği çalışmanın sonuçlarıyla da tutarlıdır.

Şizofreni hastalarında uyku bozukluklarının EEG bulguları ile ilgili olarak, yavaş dalga (1-4 Hz’lik geniş amplitüdlü delta dalgaları) frekansında azalma olduğunu gösteren çalışmalar olmakla birlikte (Keshavan vd. 1998, Hiatt vd. 1985); sağlıklı kontrollerle benzer olduğunu ortaya koyan çalışmalar da bulunmaktadır (Göder vd. 2006, Tekell vd. 2005). Bulgular arasındaki bu farklılıklar, yavaş dalga aktivitesindeki azalmanın şizofreninin belli alt grupları ile sınırlı olabileceğini düşündürmüştür (Ferrarelli 2015). Bu doğrultuda gerçekleştirilen çalışmalarda, bilişsel semptomları daha belirgin olan şizofreni hastalarında yavaş dalga aktivitesi de daha düşük saptanmıştır (Göder vd., 2008; Yang ve Winkelman 2006). Manoach ve arkadaşları tarafından (2014) bildirilen bir çalışmada ilk atak şizofreni hastalarındaki bilişsel yetersizlikler ile düşük uyku içiği yoğunluğu arasında ilişki gösterilmiştir (Manoach vd., 2014). Şizofreni hastalarındaki düşük uyku içiği yoğunluğu; dikkat işlevi ve işlem hızında yetersizlik (Au ve Harvey, 2020); öğrenme becerisinde yetersizlik (Fogel ve Smith, 2011) ve WCST perseverasyon hatasında artış (Yazıhan, 2017) ile ilişkilendirilmiştir. Keshavan ve arkadaşları tarafından (2011) bildirilen yeni tanı konmuş ve tedavi almamış şizofreni hastaları ile gerçekleştirilen bir çalışmada da; uyku içik azalmasının frontal lob performansı düşüklüğü ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Keshavan, 2011). Bu çalışmaların bulgularıyla tutarlı olarak, bizim çalışmamızda da uyku problemleri; WCST performansının belirgin daha kötü olduğu

İV(+) grubunda, görece daha iyi WCST performansı sergileyen İV(-) grubuna göre anlamlı yüksek saptanmıştır. Ayrıca çalışmamızda İV(+) grubunda İV(-) grubuna kıyasla yüksek saptadığımız plazma spermidin ve putresin düzeyleri; PUKİ uyku ilacı kullanımı alt bileşen skoru ile pozitif korelasyon göstermiştir. Plazma putresin düzeyi, PUKİ toplam puanı ile de pozitif korelasyon göstermiştir. İV(+) grubunda İV(-) grubuna kıyasla anlamlı düşük saptadığımız plazma sitrulin düzeyi ise, PUKİ uyku ilacı kullanımı alt bileşen skoru ile negatif korelasyon göstermiştir. Görüldüğü gibi hastaların PUKİ ile değerlendirdiğimiz güncel uyku problemleri, daha kötü WCST performanslı İV(+) grubunda görece yüksek saptadığımız plazma spermidin ve putresin düzeyleri ile pozitif korelasyon gösterirken; görece daha iyi WCST performanslı İV(-) grubunda yüksek saptadığımız plazma sitrulin düzeyi ile negatif korelasyon göstermiştir. Bu bulgumuz; hem uyku profili hem de WCST performansı daha kötü olan İV(+) hastalarında, antioksidan özellikli poliaminlerin koruyucu/telafi edici bir mekanizma olarak yükselişe geçtiğini gösteriyor olabilir.

Şizofrenide görülen uykuya dalma ve uykuyu sürdürme güçlüklerinin, hastaların akut/kronik dönemde ya da ilaç tedavisi altında olmasından bağımsız olduğu belirtilmektedir (Monti ve Monti, 2005). Hastaların EEG bulgularında saptanan uyku içcikleri azalmasının, talamik retiküler nükleus (TRN) kusurlarından kaynaklandığı ve talamokortikal iletimdeki bozulmayı yansıttığı düşünülmektedir. GABAerjik bir nöron kümesi olan TRN'nin yetersizliği halinde, beyin sapında yer alan retiküler formasyondan afferent nöronlar aracılığıyla gelen bilgi işleme konamamakta, talamokortikal iletimin GABA aracılıklı inhibisyonu gerçekleşmemektedir (Ferrarelli vd., 2010; Akıncı vd., 2021). Bununla birlikte, kortikotalamik projeksiyonlar da TRN'nin afferentleri arasındadır ve şizofrenide uyku içciklerinin azalmasında rol alabilmektedir. Şizofreni hastalarında kortikotalamik iletişimde bozukluk olduğu, elektrofizyolojik (Ferrarelli vd., 2008) ve postmortem (Akbarian vd., 1996) çalışmalarda ve nörogörüntüleme (Camchong vd., 2006) çalışmalarında gösterilmiştir.

TRN nöronları, hem non-rem uyku içciklerinin ateşlenmesini sağlayacak aksiyon potansiyellerinin oluşumu için (Akıncı vd., 2021), hem de GABA veziküllerinin presinaptik membrana füzyonu için yüksek düzeyde intranöronal Ca^{+2} iyonuna ihtiyaç duymaktadır. Talamik retiküler nükleusta, intranöronal Ca^{+2} düzeyini yükselten iki önemli yapı bulunmaktadır: Nöronal membranda yer alan T tipi Ca^{+2} kanalı ve nöron içinde Ca^{+2} sekestrasyonundan sorumlu parvalbumin proteini. Astori ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği bir çalışmada talamustaki en önemli uyku içciği uyaranının, TRN’de yoğun olarak bulunan T tipi Ca^{+2} kanalı olduğu bildirilmiştir. Bu kanalı kodlayan CaV3.3 geni ile şizofreni kliniği arasında güçlü ilişki olduğunu gösteren genetik çalışmalar gerçekleştirilmiştir (Irish, 2012). CaV3.3 geninin delesyonunda, T tipi Ca^{+2} kanal sayısı belirgin azalmakta ve uyku içciği için gerekli GABA ateşlemesi sağlanamamaktadır (Astori vd., 2011). Ca^{+2} sekestrasyonundan sorumlu parvalbumin proteininin sentezlenme defektleri de GABAerjik deşarjın blokajına yol açmaktadır. GABAerjik deşarjın sağlanamaması, TRN’nin inhibisyon görevlerini yerine getirememesi ile sonuçlanmaktadır (Baimbridge vd., 1992). Akustik irkilme refleksinin ön uyaran aracılı inhibe edilememesi bu sonuçlardan biridir (You vd., 2021) ve şizofrenideki duyuşal kapılanma sorununu yansıttığı düşünülmektedir (Uzday, 2009). Akustik irkilme refleksinin ön uyaran aracılı inhibe edilememesi, hem T tipi Ca kanallarının blokajı hem de parvalbumin sentez defektleri ile ilişkilendirilmiştir (You vd., 2021).

Talamus ile korteks arasında yer alan TRN, afferent girdilerini esas olarak retiküler formasyon sisteminden, talamokortikal nöronlardan, kortikotalamik nöronlardan ve bazal ön beyinden almaktadır (Ferrarelli ve Tononi; 2011). Efferent aksonları aracılığıyla da talamusta GABAerjik inhibisyon sağlamaktadır. Talamusun medial genikülat çekirdeğinde yer alan talamokortikal nöronlarda ve dorsal talamusta yer alan kortikotalamik nöronlarda GABAerjik inhibisyonlar yaparak, hem duyuşal bilgilerin filtrelenmesinde hem de alakasız girdilerin bastırılmasında TRN önemli bir rol oynamaktadır (Halassa vd., 2014; Nakajima vd., 2019; Wimmer vd., 2015).

Talamik retikuler nukleusun inhibitör kontrolü altında, hem dış işitsel uyarıların talamustan primer işitme korteksine taşındığı talamokortikal yollar, hem de primer işitme korteksinde oluşan iç işitsel girdilerin talamusa taşındığı kortikotalamik yollar bulunmaktadır. İşitme varsanılarının, TRN'nin bu iki yolak arasında ayırım yapabilme yeteneğinde bir bozulma sonucu geliştiği düşünülmektedir (Hugdahl, 2009).

Talamik retikuler nukleusun afferent girdilerini aldığı en önemli yapılardan biri de, nörobilişsel işlevlerle yakından ilişkili bir kolinerjik nöron kümesi olan bazal ön beyindir (Nakajima vd., 2019). Talamik retikuler nukleus yetersizliğinde; hem bazal ön beyinden gelen kolinerjik emirlere yanıtsızlık olması, hem de duyuşal talamusun inhibe edilememesine bağlı olarak alakasız bilgilerin filtre edilememesi, nörobilişsel bozulmalara yol açmaktadır (Young ve Wimmer, 2017).

Afferent bağlantılarını ve talamus üzerindeki GABAerjik inhibisyon işlevini göz önünde bulundurduğumuzda; ŞZS olgularında işitme varsanılarının ve uyku problemlerinin gelişimini açıklayabilen bir TRN defektinin, hastalardaki bilişsel yetersizliklerle ilişkili olması da olasıdır (Young ve Wimmer, 2017). Elektrofizyolojik çalışmalar, TRN'nin duyuşal kapılanmanın yanı sıra dikkat modülasyonunda da rol oynadığını göstermiştir. Primatlarda gerçekleştirilen elektrofizyolojik çalışmalarda; TRN'nin dikkat kontrolünde yer aldığına dair deneysel kanıtlar sağlanmış ve TRN işlev bozukluklarının dikkat eksikliklerine hangi mekanizmalarla yol açabileceği gösterilmiştir (Ferrarelli ve Tononi; 2011). TRN, dikkati artıran ve bilinçli farkındalık sağlayan bazal ön beyinden kolinerjik afferent girdiler almaktadır. Duyuşal talamusun GABAerjik inhibisyonunu sağlayan efferentleri aracılığıyla da alakasız bilgileri filtrelemekte, bu sayede alakalı bilgilere odaklanmada önemli bir rol oynamaktadır (You vd., 2021; Young ve Wimmer, 2017). TRN dışarıdan gelen uyarılar arasında, frontal korteks tarafından karar verilen uyarı üzerine dikkati odaklamada önemli bir fonksiyona sahiptir. TRN kusurlarında prefrontal korteks tarafından karar verilen “dikkat edilecek odak” bilgisi işleme konamamaktadır. Duyuşal talamusun inhibisyonu da gerçekleşmediği için, alakasız bilgiler filtre edilememekte, dikkat

sorunları ortaya çıkmaktadır. Şizofreni hastalarında “odaklanmış dikkatin uzun süre korunması” işlevinin diğer dikkat işlevlerine kıyasla daha ön planda bozulduğu ortaya konmuştur (Nuechterlein vd., 2004). Üstelik literatürde, şizofrenideki duyusal kapılanma bozukluğu ile dikkatin sürdürülmesindeki bozukluk arasında ilişki ortaya koyan çalışmalar da bulunmaktadır (Esen-Danacı vd., 2021).

Bizim çalışmamızda ŞZS ve SK grupları arasında dikkat ve yürütücü işlev farklılıkları saptanmıştır. Şizofreni spektrum grubunda SK grubuna kıyasla; Stroop 3 süre, Stroop 4 süre ve Stroop toplam süre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bulgularımız Stroop Test sonuçlarının şizofreni hastalarında sağlıklı kontrollerden daha kötü olduğunu ortaya koyan literatürdeki çok sayıda çalışma (Kosmidis vd., 2006; Westerhausen vd., 2011) ile uyumludur. Çalışmamızda ŞZS ve SK grupları arasında WCST performansı açısından da belirgin farklılık saptanmıştır. Daha kötü WCST performansını yansıtan toplam hata sayısı, perseveratif yanıt sayısı, non-perseveratif hata sayısı, perseveratif hata sayısı ve perseveratif hata yüzdesi ŞZS grubunda anlamlı yüksek saptanmıştır. Daha iyi WCST performansını yansıtan toplam doğru yanıt sayısı, elde edilen kategori sayısı, kavramsal düzeydeki yanıtların yüzdesi ve öğrenmeyi öğrenme puanı ise ŞZS grubunda anlamlı düşük saptanmıştır. Bulgularımız, şizofreni hastalarında WCST performansının sağlıklı kontrollerden daha zayıf olduğunu ortaya koyan literatürdeki çok sayıda çalışma (Aydın vd., 2017; Everett vd., 2001; Jameson vd., 2011; Kataoka vd., 2020; Van der Does ve Van den Bosch., 1992) ile uyumludur.

Bizim çalışmamızın önemli sonuçlarından biri, yürütücü işlevleri değerlendirdiğimiz WCST performans bozukluğu ile işitme varsanıları arasında anlamlı ilişki göstermiş olmamızdır. Bulgularımıza göre İV(+) grubunda İV(-) grubuna kıyasla WCST perseveratif hata yüzdesi anlamlı yüksek saptanmış; toplam doğru sayısı, elde edilen kategori sayısı ve kavramsal düzeydeki yanıtların yüzdesi ise anlamlı düşüklük göstermiştir. Literatürde yürütücü işlevler ile işitme varsanılarının ilişkisini ele alan az sayıda çalışma (Daalman vd., 2011; Siddi vd., 2017) olduğu ve bu

Çalışmalarda katılımcılara WCST uygulanmadığı tespit edilmiştir. Görebildiğimiz kadarıyla bizim çalışmamız, ŞZS olgularında WCST performansı ile değeriendirilen yürütücü işlev bozukluklarının, işitme varsanısı olanlar ve olmayanlar arasında anlamlı farklılık gösterdiğini bildiren ilk çalışmadır.

Siddi ve arkadaşları tarafından (2017) bildirilen bir çalışmada, sözel işitme varsanıları olan 29 psikotik bozukluk hastasında, sözel işitme varsanısı bulunmayan 29 psikotik bozukluk kıyasla; “kurulumu değıştirme”, “sözel öğrenme” ve “semantik akıcılık” anlamlı daha zayıf bulunmuştur (Siddi vd., 2017). Aynı çalışmada oluşturulan lojistik regresyon modelinde set kaydırma kapasitesinde ve semantik akıcılıktaki düşüklüğün işitme varsanlı hastaları işitme varsanısı olmayan hastalardan ayırdığı gösterilmiştir (Siddi vd., 2017). Bizim bulgularımıza göre de, yürütücü işlevlerin İV(+) grubunda İV(-) grubuna kıyasla belirgin bozulmuş olmasının yanı sıra; WCST toplam doğru sayısı İV(+) ve İV(-) gruplarını ayırmanın güçlü yordayıcılardan biridir ve PUKİ toplam puanı ile bir arada kullanımı, iki grup arasındaki ayrımı %44,6 oranında sağlamaktadır. Psikotik bozukluk tanılı olmayıp işitme varsanıları olan 101 sağlıklı birey ile herhangi psikiyatrik belirti-bulgusu olmayan 101 kontrolün karşılaştırıldığı başka bir çalışmada; yürütücü işlevler, kısa süreli bellek, uzun süreli bellek, işlem hızı, uzamsal yetenek, sözcüksel erişim, soyut akıl yürütme, dil ve zeka performansları karşılaştırılmış, diğer bilişsel alanlara ait performanslar her iki grupta da benzer bulunmuştur. Aynı çalışmada işitme varsanıları deneyimleme yatkınlığı, yürütücü işlevlerde daha düşük performans ve anormal dil performansı ile ilişkilendirilmiştir (Daalman vd., 2011). Bizim alışmamızda da; katılımcılara uyguladığımız nörobilişsel teslerden yalnızca WCST performansı İV(+) grubunda İV(-) grubuna kıyasla bozulmuş, Stroop Testi ve SDÖT sonuçları iki grup arasında farklılık göstermemiştir. Bu yönüyle bulgularımız, Daalman ve arkadaşlarının 2011’de bildirdiği çalışmanın sonuçlarıyla tutarlıdır.

Çalışmamızdaki WCST sonuçları ile agmatin yolağı ilişkili metabolitlerin plazma düzeyleri arasında saptadığımız korelasyonlara göre; plazma agmatinaz düzeyi, ilk kategoriye tamamlamak için gereken yanıt sayısı ve non-perseveratif hata sayısı ile pozitif korelasyon göstermiştir. Plazma spermin düzeyi; ilk kategoriye tamamlamak için gereken yanıt sayısı ve perseveratif hata yüzdesi ile pozitif korelasyon göstermiş, toplam doğru sayısı ve kavramsal düzeydeki yanıtların yüzdesi ile negatif korelasyon göstermiştir. Plazma spermidin düzeyi; ilk kategoriye tamamlamak için gereken yanıt sayısı ve non-perseveratif hata sayısı ile pozitif korelasyon, kavramsal düzeydeki yanıtların yüzdesi ile negatif korelasyon göstermiştir. Plazma sitrulin düzeyi ise ilk kategoriye tamamlamak için gereken yanıt sayısı ile negatif korelasyon göstermiştir. Görüldüğü gibi, WCST ile değerlendirdiğimiz yürütücü işlev yetersizlikleri; İV(+) grubunda anlamlı yüksek saptadığımız agmatinaz enzimi ve ürünleri olan poliaminler ile pozitif korelasyon, İV(-) grubunda anlamlı yüksek saptadığımız plazma sitrulin düzeyi ile negatif korelasyon göstermiştir. Bu bulgumuz da; artan yürütücü işlev bozulmalarının üstesinden ‘poliamin düzeylerinde yükselme’ ile gelinmeye çalışıldığını ve poliaminlerdeki bu artışın, NOS ürünü olan sitrulin düzeyini azalttığını düşündürmektedir.

Çalışmamızın önemli ve ilginç sonuçlarından biri de, özkıyım girişim sayısının İV(-) grubunda İV(+) grubuna kıyasla anlamlı yüksek olmasıdır. Aynı zamanda özkıyım girişim sayısı; ileri SDÖT puanı, toplam SDÖT puanı, WCST toplam doğru sayısı, elde edilen kategori sayısı, kavramsal düzeydeki yanıtların yüzdesi ile yüksek düzeyde pozitif korelasyon, WCST perseveratif hata yüzdesi ile yüksek düzeyde negatif korelasyon göstermiştir. Bu bulgularımıza göre ŞZS’de özkıyım girişim sayısı “daha iyi bir nörobilişsel profile sahip olmak” özelliği ile yüksek düzeyde pozitif korelasyon göstermektedir.

Literatürde işitme varsanıları ve özkıyım riski ilişkisini ele alan çalışmaların sonuçları birbirinden farklılık göstermektedir. Harkavy-Friedman ve arkadaşlarının

100 ŞZS hastası ile gerçekleştirdiği bir çalışmada; özkıyım girişiminde bulunanlar ile bulunmayanlar arasında “komut veren işitme varsanıları” açısından anlamlı farklılık bulunamamış, komut veren işitme varsanılarının özkıyım girişimini yordamadığı sonucuna varılmıştır (Harkavy-Friedman vd., 2003). Wong ve arkadaşlarının psikoza bulunan 148 hastayla gerçekleştirdikleri bir çalışmada da; işitme varsanısı olanlar ve olmayanlar arasında özkıyım düşünce ve girişimi açısından anlamlı fark tespit edilmemiştir. Ancak bu çalışmada, “komut veren işitme varsanıları” özelliği özkıyım düşünce/girişimi ile anlamlı ilişkili bulunmuştur (Wong vd., 2013). Yin ve arkadaşlarının 299 şizofreni olgusuyla gerçekleştirdikleri bir çalışmada ise işitme varsanı şiddeti ile özkıyım eğilimi arasında direkt bir ilişkinin bulunmadığı belirtilmiştir. Ancak aynı çalışmada güncel özkıyım düşünce ve davranışlarının işitme varsanıları ile ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır. (Yin vd., 2023). Chiang ve arkadaşlarının 171 ŞZS olgusu ile gerçekleştirdiği çalışmada; işitme varsanı şiddetinin, özkıyım düşünce şiddeti ile pozitif korelasyon gösterdiği belirtilmiştir. Ancak bu çalışmada, ŞZS hastalarının özkıyım düşünceleriyle ilgili işitme varsanısına sahip olup olmamak açısından anlamlı bir fark bildirilmemiştir (Chiang vd., 2013). Kjelby ve arkadaşlarının akut psikiyatri kliniğine psikoz ile başvuran 124 hasta ile gerçekleştirdiği bir çalışmada, varsanıların özkıyım düşünce ve planlarını öngörmede güçlü olduğu bildirilmiştir. Ancak bu çalışmada sadece şizofreni spektrum olguları değil, psikoz ile başvuran tüm olgular değerlendirilmiştir. Ayrıca olgulardaki özkıyım düşünce ve planları ele alınmış, ancak özkıyım girişimleri varsanılar açısından karşılaştırılmamıştır. Şizofrenide özkıyım düşünce/plan/girişim özelliğini, İV(+) hastalarda İV(-) hastalara kıyasla daha yüksek ya da benzer olduğunu bildiren bu çalışmaların aksine; anlamlı düşüklük gösterdiğini bildiren bir çalışmaya literatürde rastlanamamıştır. Bu yönüyle bulgumuz, şizofrenide işitme varsanısı ve özkıyım ilişkisini ele alan literatür bildirimlerinden farklılık göstermektedir.

Şizofreniye dair içgörü yüksekliği özkıyım düşünceleri ile ilişkilendirilmiştir (Barrett vd., 2010; Kao ve Liu, 2011). Mintz ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen

bir metaanalizde (2003), içgörü yüksekliğinin şizofrenide özkıyım için bir risk faktörü olabileceği gösterilmiştir (Mintz vd., 2003). Özellikle hastalık ve kayıplara yönelik içgörünün, özkıyım ile anlamlı ilişkide olduğu bildirilmiştir (Murri vd., 2015). Korunmuş içgörü ile pozitif ilişkili olabilecek genç yaş, yüksek zeka düzeyi, yüksek eğitim düzeyi gibi özellikler de; şizofreni hastalarında özkıyım riskini artıran etmenler olarak görülmektedir (Fleischhacker vd., 2014; Hor ve Taylor, 2010; Mauri, 2013; Popovic vd., 2104; Webb vd., 2011). Eğitim ve zeka düzeyinin daha yüksek olması, hastalarda daha çok korunmuş içgörü ile ilişkilendirilmiş ve bu özelliğin hastalarda özkıyım riskini artırdığı belirtilmiştir (Sim vd., 2004; Weiser vd., 2015). Şizofreni hastalarında gelişen özkıyım girişimlerinin %90'ının ilk psikotik atağı izleyen 2 yıl içinde meydana geldiği belirtilmektedir (Palmier-Claus vd., 2013). Yaş ile artan bilişsel bozulmaların şizofreni tablosuna henüz eklenmediği ilk psikotik atak döneminde, kişinin yaşamında meydana gelen psikoz ilişkili değişikliklere tepki olarak depresyon geliştirdiği belirtilmektedir. Bu dönemde hastalar, yabancılaşma ve benlik saygısında azalmanın etkilerini belirgin hissetmektedirler (Esen-Danacı vd., 2021). Crumlish ve arkadaşları, ilk atak şizofreni ve şizofreniform bozukluk prezentasyonunun ilk 6 ayında gelişen içgörünün, takip eden 4 yıl içindeki depresyon ve özkıyım girişimini öngördüğünü göstermiştir (Crumlish vd., 2005). Bizim çalışmamızda da, her ne kadar içgörü ayrıca değerlendirilmemiş olsa da, WCST performansının ve nörobilişsel yeterlilikle ilişkili çok sayıda parametrenin İV(+) grubuna kıyasla anlamlı daha iyi olduğu İV(-) grubunda; özkıyım girişim sayısı anlamlı yükseklik göstermiştir. Bu yönüyle bulgumuz, şizofrenide biliş-içgörü-özkıyım ilişkisini ele alan literatür bildirimleriyle tutarlılık göstermektedir.

Çalışmamızda ŞZS grubunda SK grubuna kıyasla, AYDPA'nın duyuşsal hassasiyet, duyuşsal kaçınma ve düşük kayıt alt kategori puanları anlamlı yüksek; duyuşsal arayış alt kategori puanı ise anlamlı düşük saptanmıştır. Bu bulgularımız literatürdeki çalışmalarla uyumludur. Üçgül ve arkadaşları tarafından (2017) bildirilen 18-65 yaş aralığındaki 40 şizofreni olgusu ve 300 sağlıklı kontrolün karşılaştırıldığı

bir çalışmada, ŞZS grubunda “duyusal hassasiyet” ve “düşük kayıt” alt kategorilerinde anlamlı yükseklik, “duyusal arayış” kategorisinde ise anlamlı düşüklük saptanmıştır (Üçgül vd., 2017). Zhou ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen bir çalışmada da, erken başlangıçlı şizofreni tanılı 98 ergen ve tipik gelişim gösteren 29 ergen kıyaslanmıştır; AYDPA’nın düşük kayıt ve duyusal hassasiyet puanları erken başlangıçlı şizofreni grubunda anlamlı yüksek bulunmuştur (Zhou vd., 2020). Brown ve arkadaşlarının (2002) bildirdikleri bir çalışmada ise; 27 şizofreni olgusunun 29 SK’ya kıyasla AYDPA’nın duyusal kaçınma ve düşük kayıt kategorilerinde anlamlı yükseklik, duyusal arayış kategorisinde ise anlamlı düşüklük gösterdiği ortaya konmuştur (Brown vd., 2002).

AYDPA’nın duyusal hassasiyet ve duyusal kaçınma alt kategorileri, Dunn ve Brown’un duyu işleme modeline göre (1997) “düşük nörolojik eşik sahibi olma ve düşük yoğunluktaki uyaranlara hızlı/fazla yanıt geliştirme” özelliğini yansıtmaktadır. Bu özelliğe uyum gösteren şizofreni hastalarının davranışsal yanıtı “duyusal hassasiyet” olarak ortaya çıkmakta, bu durum hastalığın nörobilişsel bulguları ile ilişkilendirilmektedir. “Düşük nörolojik eşik sahibi olma ve düşük yoğunluktaki uyaranlara hızlı/fazla yanıt geliştirme” özelliğinin “bunalma/boğulma” hissine yol açtığı hastalar ise, bu özelliklerini etkisiz kılmak için uyaranlara maruz kalmayı azaltan/kısıtlayan davranışlar geliştirmekte ve davranışsal yanıtlarını “duyusal kaçınma” olarak ortaya koymaktadır. Bu durum bu bireylerin daha az uyaranla karşılaşabilecekleri ve sosyal gereklilikleri kompleks olmayan yerleri tercih etme eğilimini beraberinde getirmektedir (Aydın, 2015) ve şizofreni hastalarındaki asosyallik/avolisyon özelliklerini açıklayabilir.

Çalışmamızda, AYDPA’nın düşük kayıt alt kategorisinin; ŞZS grubu ile SK grubu arasında yüksek düzeyde anlamlı farklılık gösterdiği ve lojistik regresyon analizlerimizde ŞZS grubunda yer almanın güçlü bir yordayıcısı olduğu belirlenmiştir. Bu alt kategorinin, şizofreni hastalarındaki uyaranları dikkate almama/kaçırma özelliğini ve depolanmış belleği kullanma güçlüğüne yansıttığı belirtilmektedir.

AYDPA'nın duyuşal arayış alt kategorisi ise, AYDPA'nın diğler üç alt kategorisinden farklı olarak çalışmamızda ŞZS grubunda SK grubuna kıyasla anlamlı düşüklük göstermiştir. Bu sonucumuz da literatürdeki çalışmalarla tutarlıdır. AYDPA'nın duyuşal arayış alt kategorisi, bireylerdeki haz/tatmin ihtiyacını temsil etmektedir ve ŞZS olgularında SK'ya kıyasla anlamlı düşüklüğü, hastalardaki anhedoni özelliğı ile ilişkilendirilmektedir (Üçğöl vd., 2017).

Çalışmamızda AYDPA ile değerdendirdiğimiz duyu profilleri ise İV(+) ve İV(-) grupları arasında anlamlı farklılık göstermemiştir. Bu bulgumuz hipotezlerimizle ve “işitme varsanılarının gelişimini açıklayabilen bir TRN defekti, duyuşal hipersensitiviteyi de açıklayabilir” görüşümüzle ters düşmektedir. Literatürde duyuşal işleme bozuklukları ile varsanı semptomu ilişkisini ele alan çalışmaların sonuçları farklılık göstermektedir. McLachlan ve arkadaşlarının (2013) bildirdiğı bir çalışmada, işitme varsanlı 19 ŞZS olgusu ile işitme varsanısı olmayan 15 ŞZS olgusu karşılaştırılmış; işitme varsanlı grupta modüle edilmemiş (spektral) tonların ve işitsel akışın perde ayırımında anlamlı bozukluk saptanmıştır (McLachlan vd., 2013). Güncel bir çalışmada, çocuk psikiyatrisinde takipli olup, varsanı semptomuna sahip 64 çocuk ile varsanı semptomu bulunmayan 240 çocuk “Kısa Duyusal Profil” uygulanarak karşılaştırılmış; duyu işleme güçlükleri ile varsanılar arasında anlamlı ilişki tespit edilmiştir (Nishiura vd., 2024). Görebildiğimiz kadarıyla, şizofreni spektrumunun işitme varsanısı olan ve olmayan özgül gruplarında duyuşal işleme bozukluklarının AYDPA kullanılarak karşılaştırıldığı daha önce gerçekleştirilmiş tek çalışma, Yenice ve arkadaşlarının 2022’de bildirdiğı çalışmadır. Bu çalışmada işitme varsanısına sahip 38 psikotik bozukluk olgusu ve işitme varsanısı bulunmayan 35 psikotik olgusu karşılaştırılmış; AYDPA'nın “düşük kayıt” ve “duyuşal hassasiyet” alt kategori puanları işitme varsanlı psikotik bozukluk grubunda anlamlı yükseklik göstermiştir (Yenice vd., 2022). Yetmiş üç psikotik bozukluk olgusu ile gerçekleştirilen bu çalışmanın sonucundan farklı olarak, bizim çalışmamızda İV(+) ve İV(-) grupları arasında AYDPA alt kategori puanları açısından anlamlı farklılık saptanmamış olması;

çalışmamızdaki ŞZS hasta grubundaki katılımcı sayısının görece düşüklüğünden (n=52) kaynaklanmış olabilir.

Şizofreni hastalarında, duyuşsal kapılanma bozukluğunu yansıtan EEG P50 anomalisi ile pozitif psikotik belirtiler arasında ilişki saptanamadığı belirtilmektedir. Hatta P50 kapılanmasının; algı bozukluğuna sahip hastalarda sağlıklı kontroller ile benzer olduğu, algı bozukluğu bildirmeyen hastalarda ise sağlıklı kontrollerden düşük saptandığı ortaya konmuştur (Esen-Danacı vd., 2021). Ancak, pozitif psikotik belirtilerle ilişkilendirilemeyen EEG p50 anomalisi; şizofreni olgularındaki işlem belleği, işlem hızı, dikkat işlevi ve dikkatin sürdürülmesindeki bozulmalar ile ilişkilendirilmiştir (Hamilton vd., 2018). Bu bulgular; hipotezlerimizle ve “P50 kapılanma anormalliği ile aşırı duyuşsal yüklenme arasında ilişki bulunduğı” görüşüyle uyumsuzdur, ancak çalışmamızın sonuçlarıyla tutarlıdır. Bizim bulgularımıza göre de, pozitif belirti şiddeti ve sanrı-varsanı sayısı İV(+) grubunda İV(-) grubuna kıyasla anlamlı yükseklik göstermiş; ancak hem AYDPA ile değerlendirdiğimiz duyuş profilleri, hem de dikkat ve işlem belleği performansları her iki grupta benzer saptanmıştır.

Bizim çalışmamızın önemli sonuçlarından biri, AYDPA’nın duyuşsal hassasiyet alt kategori puanı ile nörobilişsel bozulmalar arasında saptadığımız korelasyonlardır. Bulgularımıza göre AYDPA’nın duyuşsal hassasiyet alt kategori puanı; WCST’nin perseveratif yanıt sayısı, perseveratif hata sayısı ve perseveratif hata yüzdesi gibi perseveratif özellikli bozulma skorlarıyla pozitif korelasyon göstermiştir. AYDPA’nın diğer alt kategorilerinin puanları ile SDÖT puanları arasında korelasyon saptanmazken; duyuşsal hassasiyet alt kategori puanı ile ileri SDÖT puanı arasında negatif korelasyon saptanmıştır. Ayrıca AYDPA’nın duyuşsal hassasiyet alt kategori puanı; Stroop testi toplam düzeltme sayısı ve Stroop 4 alt testini tamamlama süresi ile pozitif korelasyon; WCST’nin toplam doğru yanıt sayısı, elde edilen kategori sayısı ve kavramsal düzeydeki yanıtların yüzdesi parametreleri ile negatif korelasyon göstermiştir. AYDPA’nın duyuşsal hassasiyet alt kategorisi; Dunn ve Brown’un duyuş

işleme modeline göre (1997) “düşük nörolojik eşik sahibi olma, düşük yoğunluktaki uyaranlara hızlı ve normalden fazla yanıt geliştirme ve bu duruma direnç göstermeyip uyum sağlama” özelliğini yansıtmaktadır. Duyusal hassasiyetin şiddetli olduğu bireylerin normal aralıktaki sesleri ‘gürültü’ gibi duydukları, renkleri olduğundan daha parlak algıladıkları ve organize olmakta güçlük yaşadıkları belirtilmektedir. Bu durumun dikkat ve odaklanma sorunlarını da beraberinde getirdiği ifade edilmektedir (Aydın, 2015; Metz vd., 2019). Pek çok çalışmada, bilişsel işlev yetersizliklerinin erken işitsel bilgi işleme anormallikleri ile ilişkili olduğu ortaya konmuştur (Javitt & Sweet, 2015). Özellikle dikkat işlevi bozulmaları, duyusal uyaranlar arasında gerekli eleme/filtrelemenin yapılamamasına bağlı oluşan gereksiz bilgi fazlalığı ile ilişkilendirilmektedir (Yazihan, 2017). Şizofreni olgularındaki dikkat işlevi, işlem belleği ve işlem hızı bozulmaları; duyusal kapılanma bozukluğunu yansıtan EEG p50 anomalisi ile de ilişkilendirilmiştir (Hamilton vd., 2018). Her ne kadar duyusal kapılamayı yansıtan p50 ölçümü yapamamış olsak da, çalışmamızda gösterdiğimiz AYDPA duyusal hassasiyet puanı ile nörobilişsel bozulmalar arasındaki korelasyonların, filtrasyon görevini yerine getiremeyen TRN/talamus devresindeki bir defekti yansıtıyor olması olasıdır.

Sonuç olarak, İV(+) hastalarında İV(-) hastalarına kıyasla; plazmada antioksidan özellikli poliamin düzeylerinin, yürütücü işlev yetersizliklerinin, uyku bozukluklarının ve pozitif belirti şiddeti ile sanrı-varsanı sayısının daha yüksek olduğunu, plazma sitrulin düzeyi ve özkıyım girişim sayısının ise daha düşük olduğunu gösterdik. Duyu profili anormalliklerinin ve prooksidan özellikli NO’nun plazma düzeyinin İV(+) ve İV(-) grupları arasında fark göstermediğini, ancak ŞZS hastalarının genelinde sağlıklı kontrollerden anlamlı yüksek olduğunu saptadık. Şizofreni spektrumunda işitme varsanısı olan ve olmayan hastaların ayırımında en güçlü yordayıcıların WCST toplam doğru sayısı ve PUKİ toplam puanı olduğunu ortaya koyduk. Şizofreni spektrumunda yer almanın en güçlü yordayıcılarının ise plazma NO düzeyi, plazma spermin düzeyi, AYDPA düşük kayıt puanı ve WCST

toplam doğru sayısı olduğunu gösterdik. Şizofreni spektrumunda nörobilişsel yetersizliklerin; AYDPA duyuşal hassasiyet puanı ile pozitif bir ilişki, özkıyım girişimleri ile yüksek düzeyde negatif bir ilişki gösterdiğini saptadık. Yürütücü işlev yetersizliği ve uyku kalitesindeki bozulmaların; antioksidan özellikli poliaminlerin plazma düzeyi ile pozitif bir ilişki, plazma sitrulin düzeyi ile negatif bir ilişki gösterdiğini ortaya koyduk. Görebildiğimiz kadarıyla bu çalışma, ŞZS ve SK gruplarında plazma NO, sitrulin, agmatinaz ve poliamin düzeylerini birlikte karşılaştıran ve bu metabolitlerin ŞZS'nin işitme varsanısına sahip olan-olmayan özgül gruplarında nörobilişsel işlevler, uyku ve duyu profilleri ile ilişkisini inceleyen ilk çalışmadır.

6. KISITLILIKLAR ve ÖNERİLER

Gerçekleştirdiğimiz çalışmanın kesitsel bir araştırma olması başlıca kısıtlılığımızdır. Şizofreni spektrum hastalarında nörobilişsel kapasitenin, uyku bozukluklarının, agmatin yolağı ilişkili metabolitlerin, duyu profili anormalliklerinin ve psikotik yaşantıların prodromal dönemden itibaren boylamsal takibi; birbiriyle ilişkili olduğunu gösterdiğimiz bu parametrelerin neden-sonuç ilişkisini ortaya koymak açısından yol gösterici olacaktır. Ayrıca şizofreni açısından yüksek risk grubundaki bireylerde; nörobilişsel yetersizliklerin, uyku patolojilerinin, duyu profillerinin ve plazma NO ve spermin düzeylerinin taranması, hastalık prezentasyonunun gelişimini/ilerlemesini önleme/azaltma açısından da yararlı olabilir. Risk grubundaki bireylerde, uyku patolojilerinin erken dönemde taranması ve sağaltımı, plazma NO düzeylerindeki patolojik artışı ve buna bağlı gelişebilecek komplikasyonları azaltabilir. Risk grubunda olup, prodromal dönem belirtileri gösteren ve plazma NO düzey artışının belirgin olduğu bireylerde; santral sinir sisteminde NOS'u inhibe edici ve antioksidan özellikli poliaminlerin düzeyini artırıcı

ilaç kullanımları bir seçenek olarak düşünülebilir. Bu sayede henüz glutamat toksisitesi ve buna bağlı mezolimbik dopaminerjik artışın gelişmediği dönemde, hastalık kliniğinin gelişmesi/şiddetlenmesi önlenabilir/azaltılabilir.

Çalışmamızda ŞZS olguları için ilk atak/kronik dönem ayrımı gözetmemiş olmamız ve hastaların önemli bir kısmının antipsikotik tedavisi altında olması bir diğer kısıtlılığımızdır. Özellikle agmatin metabolitlerinin antipsikotik kullanımından etkilendiğini belirten bildirimler (Bernstein vd., 2021; Fiori ve Turecki, 2008; Syatkin vd., 2014) göz önünde bulundurulduğunda, gelecekteki çalışmaların şizofreni ilk psikotik atak hastalarında gerçekleştirilmesi yararlı olabilir. Bununla beraber, klorpromazin eşdeğer dozlarının her iki hasta grubunda benzer olması, antipsikotik tedavi etkisinin görece kontrol edilmiş olmasını sağlamıştır. Verilerin; yaş, cinsiyet ve eğitim düzeylerinden etkilenebileceği göz önünde bulundurulduğunda, bu değişkenlerin tüm gruplarda eşitlenmiş olması ise çalışmamızın güçlü yönlerindendir.

Çalışmamızda median(IR) karşılaştırmalarında anlamlı farklılık göstermeyen plazma putresin düzeylerinin, ROC analizi ile belirlenen kesme değerlerine göre; hem ŞZS grubunda SK grubuna göre, hem de İV(+) grubunda İV(-) grubuna göre yüksek olması, bu parametrenin daha geniş bir örnekleme ortalama $\pm$ SS karşılaştırmaları açısından da anlamlı fark gösterebileceğini düşündürmektedir. Gelecekteki çalışmalar normal dağılımın sağlanabileceği daha geniş örneklemelerde gerçekleştirilmelidir.

Nörostimulasyon/nörogörüntüleme yöntemlerinden yararlanmamış olmamız ve duyuşsal kapılanma bozukluğunu yansıtan EEG p50 ölçümü kullanamamış olmamız ise bir diğer kısıtlılığımızdır. Gelecekteki çalışmalarda; EEG, ERP, TMS ve fMRI yöntemlerinden yararlanmak katkı sağlayıcı olacaktır.

7. KAYNAKLAR

Abel, K. M., Drake, R., & Goldstein, J. M. (2010). Sex differences in schizophrenia. *International review of psychiatry*, 22(5), 417-428.

Aberg, K. A., McClay, J. L., Nerella, S., Clark, S., Kumar, G., Chen, W., ... & Van Den Oord, E. J. (2014). Methylome-wide association study of schizophrenia: identifying blood biomarker signatures of environmental insults. *JAMA psychiatry*, 71(3), 255-264.

Afonso, P., Brissos, S., Figueira, M. L., & Paiva, T. (2011). Schizophrenia patients with predominantly positive symptoms have more disturbed sleep–wake cycles measured by actigraphy. *Psychiatry Research*, 189(1), 62-66.

Afonso, P., Figueira, M. L., & Paiva, T. (2014). Sleep–wake patterns in schizophrenia patients compared to healthy controls. *The World Journal of Biological Psychiatry*, 15(7), 517-524.

Agerbo, E., Sullivan, P. F., Vilhjalmsson, B. J., Pedersen, C. B., Mors, O., Børglum, A. D., ... & Mortensen, P. B. (2015). Polygenic risk score, parental socioeconomic status, family history of psychiatric disorders, and the risk for schizophrenia: a Danish population-based study and meta-analysis. *JAMA psychiatry*, 72(7), 635-641.

Ağarcın, M. Y., Kara, H., & Anlar, Ö. Pittsburgh uyku kalitesi indeksi'nin geçerliği ve güvenilirliği. *Türk Psikiyatr Derg.* 1996; 7 (2): 107–115.

Akbarian, S., Bunney, W. E., Potkin, S. G., Wigal, S. B., Hagman, J. O., Sandman, C. A., & Jones, E. G. (1993). Altered distribution of nicotinamide-adenine dinucleotide phosphate—diaphorase cells in frontal lobe of schizophrenics implies disturbances of cortical development. *Archives of general psychiatry*, 50(3), 169-177.

Akbarian, S., Kim, J. J., Potkin, S. G., Hetrick, W. P., Bunney, W. E., & Jones, E. G. (1996). Maldistribution of interstitial neurons in prefrontal white matter of the brains of schizophrenic patients. *Archives of general psychiatry*, 53(5), 425-436.

Akdede, B. B., & Alptekin, K. (2004). Şizofrenide Bilişsel İşlev Bozuklukları ve Antipsikotik Tedavi. *Klinik Psikofarmakoloji Bulteni*, 14(3).

Akıncı, E., Orhan, F.Ö. & Demet, M.M. (2021). Uyku Bozuklukları Tanı ve Tedavi Kitabı. 2. Baskı. *Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları*.

Akyol, Ö., Herken, H., Uz, E., Fadilloğlu, E., Ünal, S., Söğüt, S., ... & Savaş, H. A. (2002). The indices of endogenous oxidative and antioxidative processes in plasma from schizophrenic patients: the possible role of oxidant/antioxidant imbalance. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 26(5), 995-1005.

Aleman, A., Kahn, R. S., & Selten, J. P. (2003). Sex differences in the risk of schizophrenia: evidence from meta-analysis. *Archives of general psychiatry*, 60(6), 565-571.

APA - American Psychiatric Association, D. S. M. T. F., & American Psychiatric Association, D. S. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5* (Vol. 5, No. 5). Washington, DC: American psychiatric association.

APA - American Psychiatric Association. (1987). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders; revised (DSM-III-R)*. Washington DG.

APA - American Psychiatric Association. (2000). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th edn, text revision*. Washington, DC: American Psychiatric Association, 10.

Andreasen, N. C., Olsen, S. A., Dennert, J. W., & Smith, M. R. (1982). Ventricular enlargement in schizophrenia: relationship to positive and negative symptoms. *The American journal of psychiatry*, 139(3), 297-302.

Arisoy, O., Angelos, H., Feyza, A., Elizabeth, W., & John, P. (2020). Altered plasma levels of arginine metabolites in depression. *Journal of psychiatric research*, 120, 21-28.

Aricioglu, F., Altunbas, H., 2003. Is agmatine an endogenous anxiolytic/antidepressant agent? *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1009, 136–140.

Arnold, S. E. (1997). The medial temporal lobe in schizophrenia. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*, 9(3), 460-470.

Astori, S., Wimmer, R. D., Prosser, H. M., Corti, C., Corsi, M., Liaudet, N., ... & Lüthi, A. (2011). The CaV3. 3 calcium channel is the major sleep spindle pacemaker in thalamus. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 108(33), 13823-13828.

Au, C. H., & Harvey, C. J. (2020). Systematic review: the relationship between sleep spindle activity with cognitive functions, positive and negative symptoms in psychosis. *Sleep medicine: X*, 2, 100025.

Aydın, E., Ülgen, M. C., Tabo, A., Balaban, Ö. D., Yeşilyurt, S., & Yumrukçal, H. (2017). Executive function and genetic loading in nonpsychotic relatives of schizophrenia patients. *Psychiatry research*, 248, 105-110.

Aydın, M. Ş. (2015). Adolesan/Yetişkin Duyu Profili anketi türkçe uyarlamasının geçerlilik güvenirlik çalışması.

Baddeley, A. (1992). Working memory. *Science*, 255(5044), 556-559.

Baimbridge, K. G., Celio, M. R., & Rogers, J. H. (1992). Calcium-binding proteins in the nervous system. *Trends in neurosciences*, 15(8), 303-308.

Barrett, E. A., Sundet, K., Faerden, A., Nesvåg, R., Agartz, I., Fosse, R., ... & Melle, I. (2010). Suicidality before and in the early phases of first episode psychosis. *Schizophrenia research*, 119(1-3), 11-17.

Bazhenov, M., Timofeev, I., Steriade, M., & Sejnowski, T. (2000). Spiking-bursting activity in the thalamic reticular nucleus initiates sequences of spindle oscillations in thalamic networks. *Journal of neurophysiology*, 84(2), 1076-1087.

Beavan, V., Read, J., & Cartwright, C. (2011). The prevalence of voice-hearers in the general population: a literature review. *Journal of Mental Health*, 20(3), 281-292.

Beck, A., Rector, N., Stolar, N., & Grant, P. (2009). Schizophrenia: Cognitive theory, research and therapy. *Psychiatr Rehabil J*, 32, 327-328.

Bench C, Frith C, Grasby P, Friston K, Paulesu E, Frackowiak R, Dolan RJ. Investigations of the functional anatomy of attention using the Stroop test. *Neuropsychologia*. 1993;31:907-922.

Bernstein, H. G., Bogerts, B., & Keilhoff, G. (2005). The many faces of nitric oxide in schizophrenia. A review. *Schizophrenia research*, 78(1), 69-86.

Bernstein, H. G., Keilhoff, G., Laube, G., Dobrowolny, H., & Steiner, J. (2021). Polyamines and polyamine-metabolizing enzymes in schizophrenia: current knowledge and concepts of therapy. *World Journal of Psychiatry*, 11(12), 1177.

Blakemore, S. J., & Mills, K. L. (2014). Is adolescence a sensitive period for sociocultural processing?. *Annual review of psychology*, 65(1), 187-207.

Blom, J. D. (2015). Auditory hallucinations. *Handbook of clinical neurology*, 129, 433-455.

Blom, J. D., & Sommer, I. E. (2010). Auditory hallucinations: nomenclature and classification. *Cognitive and behavioral neurology*, 23(1), 55-62.

Bora, E., Fornito, A., Radua, J., Walterfang, M., Seal, M., Wood, S. J., ... & Pantelis, C. (2011). Neuroanatomical abnormalities in schizophrenia: a multimodal voxelwise meta-analysis and meta-regression analysis. *Schizophrenia research*, 127(1-3), 46-57.

Born, J., & Wilhelm, I. (2012). System consolidation of memory during sleep. *Psychological research*, 76, 192-203.

Boskovic, M., Vovk, T., Kores Plesnicar, B., & Grabnar, I. (2011). Oxidative stress in schizophrenia. *Current neuropharmacology*, 9(2), 301-312.

Boutros, N. N., Mucci, A., Vignapiano, A., & Galderisi, S. (2014). Electrophysiological aberrations associated with negative symptoms in schizophrenia. *Electrophysiology and psychophysiology in psychiatry and psychopharmacology*, 129-156.

Braff, D., Stone, C., Callaway, E., Geyer, M., Glick, I., & Bali, L. (1978). Prestimulus effects on human startle reflex in normals and schizophrenics. *Psychophysiology*, 15(4), 339-343.

Bramon, E., & Murray, R. M. (2001). A plausible model of schizophrenia must incorporate psychological and social, as well as neuro developmental, risk factors. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 3(4), 243-256.

Brown, C. (2002). What is the best environment for me? A sensory processing perspective. *Occupational Therapy in Mental Health*, 17(3-4), 115-125.

Brown, C., Cromwell, R. L., Filion, D., Dunn, W., & Tollefson, N. (2002). Sensory processing in schizophrenia: Missing and avoiding information. *Schizophrenia research*, 55(1-2), 187-195.

Brown, C., Dunn, W. (2002). Adolescent-Adult Sensory Profile: User's Manual: Therapy Skill Builders

Buyse, D. J., Reynolds III, C. F., Monk, T. H., Berman, S. R., & Kupfer, D. J. (1989). The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry research*, 28(2), 193-213.

Büttner, S., Broeskamp, F., Sommer, C., Markaki, M., Habernig, L., Alavian-Ghavanini, A., ... & Madeo, F. (2014). Spermidine protects against α -synuclein neurotoxicity. *Cell cycle*, 13(24), 3903-3908.

Calabrese, V., Mancuso, C., Calvani, M., Rizzarelli, E., Butterfield, D. A., & Giuffrida Stella, A. M. (2007). Nitric oxide in the central nervous system: neuroprotection versus neurotoxicity. *Nature reviews neuroscience*, 8(10), 766-775.

Camchong, J., Dyckman, K. A., Chapman, C. E., Yanasak, N. E., & McDowell, J. E. (2006). Basal ganglia-thalamocortical circuitry disruptions in schizophrenia during delayed response tasks. *Biological psychiatry*, 60(3), 235-241.

Cannon, M., Jones, P. B., & Murray, R. M. (2002). Obstetric complications and schizophrenia: historical and meta-analytic review. *American Journal of Psychiatry*, 159(7), 1080-1092.

Cannon, T. D., Bearden, C. E., Hollister, J. M., Rosso, I. M., Sanchez, L. E., & Hadley, T. (2000). Childhood cognitive functioning in schizophrenia patients and their unaffected siblings: a prospective cohort study. *Schizophrenia Bulletin*, 26(2), 379-393.

Cardno, A. G. & Gottesman, I. I. (2000). Twin studies of schizophrenia: from bow-and-arrow concordances to star wars Mx and functional genomics. *American journal of medical genetics*, 97(1), 12-17.

Chakos MH, Schobel SA, Gu H, Gerig G, Bradford D, Charles C, et al. Duration of illness and treatment effects on hippocampal volume in male patients with schizophrenia. *Br J Psychiatry J Ment Sci*. 2005 Jan;186:26–31

Chiang, Y. H., Chen, Y. J., & Yang, C. Y. (2013). The Relationship Between Auditory Hallucinations and Suicide Ideation in Chronic Schizophrenia Patients. *Journal of Nursing & Healthcare Research*, 9(2).

Cohrs, S. (2008). Sleep disturbances in patients with schizophrenia: impact and effect of antipsychotics. *CNS drugs*, 22, 939-962.

Crumlish, N., Whitty, P., Kamali, M., Clarke, M., Browne, S., McTigue, O., ... & O'callaghan, E. (2005). Early insight predicts depression and attempted suicide after 4 years in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 112(6), 449-455.

Daalman, K., van Zandvoort, M., Bootsman, F., Boks, M., Kahn, R., & Sommer, I. (2011). Auditory verbal hallucinations and cognitive functioning in healthy individuals. *Schizophrenia research*, 132(2-3), 203-207.

Danos, P., Baumann, B., Bernstein, H. G., Franz, M., Stauch, R., Northoff, G., ... & Bogerts, B. (1998). Schizophrenia and anteroventral thalamic nucleus: selective decrease of parvalbumin-immunoreactive thalamocortical projection neurons. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 82(1), 1-10.

Dean, K., Stevens, H., Mortensen, P. B., Murray, R. M., Walsh, E., & Pedersen, C. B. (2010). Full spectrum of psychiatric outcomes among offspring with parental history of mental disorder. *Archives of general psychiatry*, 67(8), 822-829.

DeLisi, L. E., Hoff, A. L., Kushner, M., & Degreaf, G. (1993). Increased prevalence of cavum septum pellucidum in schizophrenia. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 50(3), 193-199.

DeLisi, L. E., Sakuma, M., Tew, W., Kushner, M., Hoff, A. L., & Grimson, R. (1997). Schizophrenia as a chronic active brain process: a study of progressive brain structural change subsequent to the onset of schizophrenia. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 74(3), 129-140.

Dibben, C. R. M., Rice, C., Laws, K., & McKenna, P. J. (2009). Is executive impairment associated with schizophrenic syndromes? A meta-analysis. *Psychological medicine*, 39(3), 381-392.

Diekelmann, S., & Born, J. (2010). The memory function of sleep. *Nature reviews neuroscience*, 11(2), 114-126.

Do, K. Q., Trabesinger, A. H., Kirsten-Krüger, M., Lauer, C. J., Dydak, U., Hell, D., ... & Cuénod, M. (2000). Schizophrenia: glutathione deficit in cerebrospinal fluid and prefrontal cortex in vivo. *European Journal of Neuroscience*, 12(10), 3721-3728.

Esen-Danacı, A., Böke, Ö., Saka, M.C., Erol, A. & Ulusoy Kaymak, S. (2021). Şizofreni ve Diğer Psikotik Bozukluklar. 3. Baskı (Gözden geçirilmiş ve genişletilmiş). *Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları*.

Esenyel, C. Edirne Huzurevinde Yaşayan Yaşlı Bireylerin Yaşam ve Uyku Kalitelerinin Değerlendirilmesi, Yüksek Lisans Tezi, Trakya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Hemşirelik Anabilim Dalı İç Hastalıkları Hemşireliği, Edirne 2012, 140.

Esquirol, J. É. D. (1845). *Mental Maladies. A Treatise on Insanity...* Translated from the French with Additions by EK Hunt.

Everett, J., Lavoie, K., Gagnon, J. F., & Gosselin, N. (2001). Performance of patients with schizophrenia on the Wisconsin Card Sorting Test (WCST). *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, 26(2), 123.

Fatemi, S. H., & Folsom, T. D. (2011). The role of fragile X mental retardation protein in major mental disorders. *Neuropharmacology*, 60(7-8), 1221-1226.

Fatouros-Bergman, H., Cervenka, S., Flyckt, L., Edman, G., & Farde, L. (2014). Meta-analysis of cognitive performance in drug-naïve patients with schizophrenia. *Schizophrenia research*, 158(1-3), 156-162.

Ferrarelli, F. (2015). Sleep in patients with schizophrenia. *Current sleep medicine reports*, 1, 150-156.

Ferrarelli, F., & Tononi, G. (2011). The thalamic reticular nucleus and schizophrenia. *Schizophrenia bulletin*, 37(2), 306-315.

Ferrarelli, F., Massimini, M., Peterson, M. J., Riedner, B. A., Lazar, M., Murphy, M. J., ... & Tononi, G. (2008). Reduced evoked gamma oscillations in the frontal cortex in schizophrenia patients: a TMS/EEG study. *American Journal of Psychiatry*, 165(8), 996-1005.

Ferrarelli, F., Peterson, M. J., Sarasso, S., Riedner, B. A., Murphy, M. J., Benca, R. M., ... & Tononi, G. (2010). Thalamic dysfunction in schizophrenia suggested by whole-night deficits in slow and fast spindles. *American Journal of Psychiatry*, 167(11), 1339-1348.

Fiori, L. M., & Turecki, G. (2008). Implication of the polyamine system in mental disorders. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, 33(2), 102-110.

Fleischhacker, W. W., Kane, J. M., Geier, J., Karayal, O., Kolluri, S., Eng, S. M., ... & Strom, B. L. (2014). Completed and attempted suicides among 18,154 subjects with schizophrenia included in a large simple trial. *The Journal of clinical psychiatry*, 75(3), 3543.

Fogel, S. M., & Smith, C. T. (2011). The function of the sleep spindle: a physiological index of intelligence and a mechanism for sleep-dependent memory consolidation. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 35(5), 1154-1165.

Foley, C., Corvin, A., & Nakagome, S. (2017). Genetics of schizophrenia: ready to translate?. *Current psychiatry reports*, 19, 1-9.

Fornito, A., Yoon, J., Zalesky, A., Bullmore, E. T., & Carter, C. S. (2011). General and specific functional connectivity disturbances in first-episode schizophrenia during cognitive control performance. *Biological psychiatry*, 70(1), 64-72.

Freitas, A. E., Neis, V. B., & Rodrigues, A. L. S. (2016). Agmatine, a potential novel therapeutic strategy for depression. *European Neuropsychopharmacology*, 26(12), 1885-1899.

Fromer, M., Pocklington, A. J., Kavanagh, D. H., Williams, H. J., Dwyer, S., Gormley, P., ... & O'Donovan, M. C. (2014). De novo mutations in schizophrenia implicate synaptic networks. *Nature*, 506(7487), 179-184.

Fuentealba, P., & Steriade, M. (2005). The reticular nucleus revisited: intrinsic and network properties of a thalamic pacemaker. *Progress in neurobiology*, 75(2), 125-141.

Gaebel, W., & Zielasek, J. (2022). Focus on psychosis. *Dialogues in clinical neuroscience*.

Garip, B., Kayir, H., & Uzun, O. (2019). l-Arginine metabolism before and after 10 weeks of antipsychotic treatment in first-episode psychotic patients. *Schizophrenia Research*, 206, 58-66.

Geoffroy, C., Paoletti, P., & Mony, L. (2022). Positive allosteric modulation of NMDA receptors: mechanisms, physiological impact and therapeutic potential. *The Journal of Physiology*, 600(2), 233-259.

Girardi, B. A., Fabbrin, S., Wendel, A. L., Mello, C. F., & Rubin, M. A. (2020). Spermidine, a positive modulator of the NMDA receptor, facilitates extinction and prevents the reinstatement of morphine-induced conditioned place preference in mice. *Psychopharmacology*, 237, 681-693.

Goines, K. B., LoPilato, A. M., Addington, J., Bearden, C. E., Cadenhead, K. S., Cannon, T. D., ... & Walker, E. F. (2019). Sleep problems and attenuated psychotic symptoms in youth at clinical high-risk for psychosis. *Psychiatry research*, 282, 112492.

Gonzalez-Liencre, C., Tas, C., Brown, E. C., Erdin, S., Onur, E., Cubukcoglu, Z., ... & Brüne, M. (2014). Oxidative stress in schizophrenia: a case-control study on the effects on social cognition and neurocognition. *BMC psychiatry*, 14, 1-9.

Göder, R., Aldenhoff, J. B., Boigs, M., Braun, S., Koch, J., & Fritzer, G. (2006). Delta power in sleep in relation to neuropsychological performance in healthy subjects and schizophrenia patients. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*, 18(4), 529-535.

Göder, R., Fritzer, G., Gottwald, B., Lippmann, B., Seeck-Hirschner, M., Serafin, I., & Aldenhoff, J. B. (2008). Effects of olanzapine on slow wave sleep, sleep spindles and sleep-related memory consolidation in schizophrenia. *Pharmacopsychiatry*, 41(03), 92-99.

Grancara, S., Battaglia, V., Martinis, P., Viceconte, N., Agostinelli, E., Toninello, A., & Deana, R. (2012). Mitochondrial oxidative stress induced by Ca²⁺ and monoamines: Different behaviour of liver and brain mitochondria in undergoing permeability transition. *Amino Acids*, 42, 751-759.

Green, M. F., Kern, R. S., & Heaton, R. K. (2004). Longitudinal studies of cognition and functional outcome in schizophrenia: implications for MATRICS. *Schizophrenia research*, 72(1), 41-51.

Greenwood, T. A., Lazzeroni, L. C., Calkins, M. E., Freedman, R., Green, M. F., Gur, R. E., ... & Braff, D. L. (2016). Genetic assessment of additional endophenotypes from the Consortium on the Genetics of Schizophrenia Family Study. *Schizophrenia research*, 170(1), 30-40.

Greenwood, T. A., Swerdlow, N. R., Gur, R. E., Cadenhead, K. S., Calkins, M. E., Dobie, D. J., ... & Braff, D. L. (2013). Genome-wide linkage analyses of 12 endophenotypes for schizophrenia from the Consortium on the Genetics of Schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 170(5), 521-532.

Guerra, G. P., Rubin, M. A., & Mello, C. F. (2016). Modulation of learning and memory by natural polyamines. *Pharmacological research*, 112, 99-118.

Guillery, R. W., & Harting, J. K. (2003). Structure and connections of the thalamic reticular nucleus: advancing views over half a century. *Journal of Comparative Neurology*, 463(4), 360-371.

Gupta, S., & Kulhara, P. (2010). What is schizophrenia: A neurodevelopmental or neurodegenerative disorder or a combination of both? A critical analysis. *Indian journal of psychiatry*, 52(1), 21-27.

Gur, R. E., Calkins, M. E., Gur, R. C., Horan, W. P., Nuechterlein, K. H., Seidman, L. J., & Stone, W. S. (2007). The consortium on the genetics of schizophrenia: neurocognitive endophenotypes. *Schizophrenia Bulletin*, 33(1), 49-68.

Halaris, A., Plietz, J., 2007. Agmatine : metabolic pathway and spectrum of activity in brain. *CNS Drugs* 21, 885–900.

Halassa, M. M., Chen, Z., Wimmer, R. D., Brunetti, P. M., Zhao, S., Zikopoulos, B., et al. (2014). State-dependent architecture of thalamic reticular subnetworks. *Cell*, 158(4), 808-821.

Hamilton, H. K., Williams, T. J., Ventura, J., Jasperse, L. J., Owens, E. M., Miller, G. A., ... & Yee, C. M. (2018). Clinical and cognitive significance of auditory sensory processing deficits in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 175(3), 275-283.

Harkavy-Friedman, J. M., Kimhy, D., Nelson, E. A., Venarde, D. F., Malaspina, D., & Mann, J. J. (2003). Suicide attempts in schizophrenia: the role of command auditory hallucinations for suicide. *J Clin psychiatry*, 64(8), 871-874.

Harvey, P. D., Bowie, C. R., & Friedman, J. I. (2001). Cognition in schizophrenia. *Current psychiatry reports*, 3(5), 423-428.

Heinrichs, R. W., & Zakzanis, K. K. (1998). Neurocognitive deficit in schizophrenia: a quantitative review of the evidence. *Neuropsychology*, 12(3), 426.

Helldin, L., Kane, J. M., Karilampi, U., Norlander, T., & Archer, T. (2006). Remission and cognitive ability in a cohort of patients with schizophrenia. *Journal of Psychiatric research*, 40(8), 738-745.

Hennig, T., Schlier, B., & Lincoln, T. M. (2020). Sleep and psychotic symptoms: An actigraphy and diary study with young adults with low and elevated psychosis proneness. *Schizophrenia Research*, 221, 12-19.

Hiatt, J. F., Floyd, T. C., Katz, P. H., & Feinberg, I. (1985). Further evidence of abnormal non-rapid-eye-movement sleep in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 42(8), 797-802.

Hill, M. J., & Bray, N. J. (2012). Evidence that schizophrenia risk variation in the ZNF804A gene exerts its effects during fetal brain development. *American Journal of Psychiatry*, 169(12), 1301-1308.

Hill, S. K., Schuepbach, D., Herbener, E. S., Keshavan, M. S., & Sweeney, J. A. (2004). Pretreatment and longitudinal studies of neuropsychological deficits in antipsychotic-naïve patients with schizophrenia. *Schizophrenia research*, 68(1), 49-63.

Hombali, A., Seow, E., Yuan, Q., Chang, S. H. S., Satghare, P., Kumar, S., ... & Subramaniam, M. (2019). Prevalence and correlates of sleep disorder symptoms in psychiatric disorders. *Psychiatry research*, 279, 116-122.

Hoppe, S. T. (2005). Integración sensorial y esquizofrenia. *Revista Asturiana de Terapia Ocupacional*, (2), 13-17.

Hor, K., & Taylor, M. (2010). Suicide and schizophrenia: a systematic review of rates and risk factors. *Journal of psychopharmacology*, 24(4_suppl), 81-90.

Horan, W. P., Braff, D. L., Nuechterlein, K. H., Sugar, C. A., Cadenhead, K. S., Calkins, M. E., ... & Green, M. F. (2008). Verbal working memory impairments in individuals with schizophrenia and their first-degree relatives: findings from the Consortium on the Genetics of Schizophrenia. *Schizophrenia research*, 103(1-3), 218-228.

Hoyt, B. D. (2005). Sleep in patients with neurologic and psychiatric disorders. *Primary care*, 32(2), 535-48.

Hugdahl, K. (2009). "Hearing voices": Auditory hallucinations as failure of top-down control of bottom-up perceptual processes. *Scandinavian journal of psychology*, 50(6), 553-560.

Ingraham, L. J., & Kety, S. S. (2000). Adoption studies of schizophrenia. *American journal of medical genetics*, 97(1), 18-22.

Irish Schizophrenia Genomics Consortium, & Wellcome Trust Case Control Consortium 2. (2012). Genome-wide association study implicates HLA-C* 01: 02 as a risk factor at the major histocompatibility complex locus in schizophrenia. *Biological psychiatry*, 72(8), 620-628.

Jaffe, A. E., Straub, R. E., Shin, J. H., Tao, R., Gao, Y., Collado-Torres, L., ... & Weinberger, D. R. (2018). Developmental and genetic regulation of the human cortex transcriptome illuminate schizophrenia pathogenesis. *Nature neuroscience*, 21(8), 1117-1125.

Jameson, K. G., Nasrallah, H. A., Northern, T. G., & Welge, J. A. (2011). Executive function impairment in first-degree relatives of persons with schizophrenia: a meta-analysis of controlled studies. *Asian Journal of Psychiatry*, 4(2), 96-99.

Javitt, D. C. (2009). Sensory processing in schizophrenia: neither simple nor intact. *Schizophrenia bulletin*, 35(6), 1059-1064.

Javitt, D. C., & Sweet, R. A. (2015). Auditory dysfunction in schizophrenia: integrating clinical and basic features. *Nature Reviews Neuroscience*, 16(9), 535-550.

Johns, L. C., & Van Os, J. (2001). The continuity of psychotic experiences in the general population. *Clinical psychology review*, 21(8), 1125-1141.

Johnson, J. F., Belyk, M., Schwartz, M., Pinheiro, A. P., & Kotz, S. A. (2022). Hypersensitivity to passive voice hearing in hallucination proneness. *Frontiers in Human Neuroscience*, 16, 859731.

Joyce, E. M., & Roiser, J. P. (2007). Cognitive heterogeneity in schizophrenia. *Current opinion in psychiatry*, 20(3), 268-272.

Kao, Y. C., & Liu, Y. P. (2011). Suicidal behavior and insight into illness among patients with schizophrenia spectrum disorders. *Psychiatric quarterly*, 82, 207-220.

Karakaş S (2006) BİLNOT Bataryası El Kitabı: Nöropsikolojik Testler İçin Araştırma ve Geliştirme Çalışmaları, 2. Baskı, Eryılmaz Ofset, Ankara

Karakaş S, Eski R, Başar E. Türk Kültürü için standardizasyonu yapılmış nöropsikolojik testler topluluğu: BİLNOT Bataryası. 32. Ulusal Nöroloji Kongresi (13-18 Ekim 1996, İstanbul), Kongre Kitabı, İstanbul, Ufuk Matbaası, 1996, s.43-70

Karakaş S, Irak M, Kurt M ve ark. (1999) Wisconsin kart eşleme testi ve stroop testi tbag formu: Ölçülen özellikler açısından karşılaştırmalı analiz. *Psikiyatri, Psikoloji, Psikofarmakoloji Dergisi* 7(3): 179-192.

Karakaş, S. (2004). BİLNOT bataryası el kitabı: Nöropsikolojik testler için araştırma ve geliştirme çalışmaları. *Dizayn Ofset, Ankara*.

Karakuş, G., Kocal, Y., & Sert, D. (2017). Şizofreni: Etiyoloji, klinik özellikler ve tedavi. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*, 26(2), 251-267.

Kästner, A., Begemann, M., Michel, T. M., Everts, S., Stepniak, B., Bach, C., ... & Ehrenreich, H. (2015). Autism beyond diagnostic categories: characterization of autistic phenotypes in schizophrenia. *BMC psychiatry*, 15, 1-12.

Kataoka, Y., Shimada, T., Koide, Y., Okubo, H., Uehara, T., Shioiri, T., ... & Ohi, K. (2020). Differences in executive function among patients with schizophrenia, their unaffected first-degree relatives, and healthy participants. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 23(11), 731-737.

Kay, S. R., Fiszbein, A., & Opler, L. A. (1987). The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophrenia bulletin*, 13(2), 261-276.

Keefe, R. S. (2000). Working memory dysfunction and its relevance to schizophrenia. *Cognition in schizophrenia*, 16-50.

Kelleher, I., Devlin, N., Wigman, J. T., Kehoe, A., Murtagh, A., Fitzpatrick, C., & Cannon, M. (2014). Psychotic experiences in a mental health clinic sample: implications for suicidality, multimorbidity and functioning. *Psychological medicine*, 44(8), 1615-1624.

Kendler, K. S., Ohlsson, H., Sundquist, J., & Sundquist, K. (2015). IQ and schizophrenia in a Swedish national sample: their causal relationship and the interaction of IQ with genetic risk. *American Journal of Psychiatry*, 172(3), 259-265.

Kerns, J. G., & Berenbaum, H. (2002). Cognitive impairments associated with formal thought disorder in people with schizophrenia. *Journal of abnormal psychology*, 111(2), 211.

Keshavan, M. S., Diwadkar, V. A., Montrose, D. M., Stanley, J. A., & Pettegrew, J. W. (2004). Premorbid characterization in schizophrenia: the Pittsburgh high risk study. *World Psychiatry*, 3(3), 163.

Keshavan, M. S., Haas, G. L., Kahn, C. E., Aguilar, E., Dick, E. L., Schooler, N. R., ... & Pettegrew, J. W. (1998). Superior temporal gyrus and the course of early schizophrenia: progressive, static, or reversible?. *Journal of psychiatric research*, 32(3-4), 161-167.

Keshavan, M. S., Miewald, J., Haas, G., Sweeney, J., Ganguli, R., & Reynolds, C. F. (1995). Slow-wave sleep and symptomatology in schizophrenia and related psychotic disorders. *Journal of psychiatric research*, 29(4), 303-314.

Keshavan, M. S., Montrose, D. M., Miewald, J. M., & Jindal, R. D. (2011). Sleep correlates of cognition in early course psychotic disorders. *Schizophrenia research*, 131(1-3), 231-234.

Keshavan, M. S., Reynolds, C. F., Miewald, J. M., Montrose, D. M., Sweeney, J. A., Vasko, R. C., & Kupfer, D. J. (1998). Delta sleep deficits in schizophrenia: evidence from automated analyses of sleep data. *Archives of general psychiatry*, 55(5), 443-448.

Kitis, O., Ozalay, O., Zengin, E. B., Haznedaroglu, D., Eker, M. C., Yalvac, D., ... & Gonul, A. S. (2012). Reduced left uncinate fasciculus fractional anisotropy in deficit schizophrenia but not in non-deficit schizophrenia. *Psychiatry and clinical neurosciences*, 66(1), 34-43.

Kitiş, O., Eker, M. C., Zengin, B., Akyılmaz, D. A., Yalvaç, D., Ozdemir, H. I., ... & Gönül, A. S. (2011). The disrupted connection between cerebral hemispheres in schizophrenia patients: a diffusion tensor imaging study. *Türk psikiyatri dergisi= Turkish journal of psychiatry*, 22(4), 213-21.

Kong, A., Frigge, M. L., Masson, G., Besenbacher, S., Sulem, P., Magnusson, G., ... & Stefansson, K. (2012). Rate of de novo mutations and the importance of father's age to disease risk. *Nature*, 488(7412), 471-475.

Kosmidis, M. H., Bozikas, V. P., Zafiri, M., & Karavatos, A. (2006). Shared cognitive processes underlying performance on the Wisconsin Card Sorting Test and the Stroop Test in patients with schizophrenia: A measurement artifact?. *Neuroscience letters*, 409(3), 234-238.

Kostakoğlu, A. E., Batur, S., Tiryaki, A., & Göğüş, A. (1999). Pozitif ve negatif sendrom ölçeğinin (PANSS) Türkçe uyarlamasının geçerlilik ve güvenilirliği. *Türk psikoloji dergisi*, 14(44), 23-32.

Kraepelin, E. (1915). *Clinical psychiatry: a text-book for students and physicians*. Macmillan.

Krol, A., Wimmer, R. D., Halassa, M. M., & Feng, G. (2018). Thalamic reticular dysfunction as a circuit endophenotype in neurodevelopmental disorders. *Neuron*, 98(2), 282-295.

Kumari, R., Chaudhury, S., & Kumar, S. (2013). Dimensions of hallucinations and delusions in affective and nonaffective illnesses. *International Scholarly Research Notices*, 2013(1), 616304.

Lamont, E.W., Coutu, D.L., Cermakian, N., Boivin, D.B. (2010). Circadian rhythms and clock genes in psychotic disorders. *Israel Journal of Psychiatry*, 47(1), 27.

Lawrie, S. M., Whalley, H. C., Abukmeil, S. S., Kestelman, J. N., Miller, P., Best, J. J., ... & Johnstone, E. C. (2002). Temporal lobe volume changes in people at high risk of schizophrenia with psychotic symptoms. *The British Journal of Psychiatry*, 181(2), 138-143.

Leung MD, D. A., & Chue MRC Psych, D. P. (2000). Sex differences in schizophrenia, a review of the literature. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 101(401), 3-38.

Li, M., Jaffe, A. E., Straub, R. E., Tao, R., Shin, J. H., Wang, Y., ... & Weinberger, D. R. (2016). A human-specific AS3MT isoform and BORCS7 are molecular risk factors in the 10q24. 32 schizophrenia-associated locus. *Nature medicine*, 22(6), 649-656.

Liao, S. Y., Lin, S. H., Liu, C. M., Hsieh, M. H., Hwang, T. J., Liu, S. K., ... & Chen, W. J. (2009). Genetic variants in COMT and neurocognitive impairment in families of patients with schizophrenia. *Genes, Brain and Behavior*, 8(2), 228-237.

Lichtenstein, P., Yip, B. H., Björk, C., Pawitan, Y., Cannon, T. D., Sullivan, P. F., & Hultman, C. M. (2009). Common genetic determinants of schizophrenia and bipolar disorder in Swedish families: a population-based study. *The Lancet*, 373(9659), 234-239.

Limon, A., Mamdani, F., Hjelm, B. E., Vawter, M. P., & Sequeira, A. (2016). Targets of polyamine dysregulation in major depression and suicide: activity-dependent feedback, excitability, and neurotransmission. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 66, 80-91.

Little, J. W., Doyle, T., & Salvemini, D. (2012). Reactive nitroxidative species and nociceptive processing: determining the roles for nitric oxide, superoxide, and peroxynitrite in pain. *Amino acids*, 42(1), 75-94.

Lunsford-Avery, J. R., & Mittal, V. A. (2013). Sleep dysfunction prior to the onset of schizophrenia: A review and neurodevelopmental diathesis–stress conceptualization. *Clinical Psychology: Science and Practice*, 20(3), 291.

MacCabe, J. H., Wicks, S., Löfving, S., David, A. S., Berndtsson, Å., Gustafsson, J. E., ... & Dalman, C. (2013). Decline in cognitive performance between ages 13 and 18 years and the risk for psychosis in adulthood: a Swedish longitudinal cohort study in males. *JAMA psychiatry*, 70(3), 261-270.

Mackie, S., Millar, J. K., & Porteous, D. J. (2007). Role of DISC1 in neural development and schizophrenia. *Current opinion in neurobiology*, 17(1), 95-102.

MACLEOD C.M (1992). The Stroop Task: The Gold Standard of Attentional Measures. *Journal of Experimental Psychology*, 121 (1): 12-14.

Maes, M. (2023). Major neurocognitive psychosis: A novel schizophrenia endophenotype class that is based on machine learning and resembles Kraepelin's and Bleuler's conceptions. *Acta Neuropsychiatrica*, 35(3), 123-137.

Mahadik, S. P., Evans, D., & Lal, H. (2001). Oxidative stress and role of antioxidant and ω -3 essential fatty acid supplementation in schizophrenia. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 25(3), 463-493.

Makletsova, M. G., Rikhireva, G. T., Kirichenko, E. Y., Trinitatsky, I. Y., Vakulenko, M. Y., & Ermakov, A. M. (2022). The role of polyamines in the mechanisms of cognitive impairment. *Neurochemical Journal*, 16(3), 283-294.

Malinowski, F. R., Tasso, B. D. C., Ortiz, B. B., Higuchi, C. H., Noto, C., Belangero, S. I., ... & Cordeiro, Q. (2019). Schneider's first-rank symptoms as predictors of remission in antipsychotic-naïve first-episode psychosis. *Brazilian Journal of Psychiatry*, 42(1), 22-26.

Manoach, D. S., Demanuele, C., Wamsley, E. J., Vangel, M., Montrose, D. M., Miewald, J., ... & Keshavan, M. S. (2014). Sleep spindle deficits in antipsychotic-naïve early course schizophrenia and in non-psychotic first-degree relatives. *Frontiers in human neuroscience*, 8, 762.

Mansour, H. A., Wood, J., Chowdari, K. V., Dayal, M., Thase, M. E., Kupfer, D. J., ... & Nimgaonkar, V. L. (2005). Circadian phase variation in bipolar I disorder. *Chronobiology international*, 22(3), 571-584.

Marneros, A., Pillmann, F., Haring, A., Balzuweit, S., & Blöink, R. (2003). Features of acute and transient psychotic disorders. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*, 253, 167-174.

Martínez-Cengotitabengoa, M., Mac-Dowell, K. S., Leza, J. C., Micó, J. A., Fernandez, M., Echevarría, E., ... & González-Pinto, A. (2012). Cognitive impairment is related to oxidative stress and chemokine levels in first psychotic episodes. *Schizophrenia research*, 137(1-3), 66-72.

Mauri, M. C., Paletta, S., Maffini, M., Moliterno, D., & Altamura, A. C. (2013). Suicide attempts in schizophrenic patients: clinical variables. *Asian journal of psychiatry*, 6(5), 421-427.

McLachlan, N. M., Phillips, D. S., Rossell, S. L., & Wilson, S. J. (2013). Auditory processing and hallucinations in schizophrenia. *Schizophrenia research*, 150(2-3), 380-385.

Merikangas, K. R., & Karayiorgou, M. (2015). Genetics of psychiatric disorders: Advances in genetic epidemiology and molecular genetics. *Psychiatry*, 258-275.

Mesholam-Gately, R. I., Giuliano, A. J., Goff, K. P., Faraone, S. V., & Seidman, L. J. (2009). Neurocognition in first-episode schizophrenia: a meta-analytic review. *Neuropsychology*, 23(3), 315.

Metz, A. E., Boling, D., DeVore, A., Holladay, H., Liao, J. F., & Vlutch, K. V. (2019). Dunn's model of sensory processing: an investigation of the axes of the four-quadrant model in healthy adults. *Brain sciences*, 9(2), 35.

Mintz, A. R., Dobson, K. S., & Romney, D. M. (2003). Insight in schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophrenia research*, 61(1), 75-88.

Monti, J. M., & Monti, D. (2005). Sleep disturbance in schizophrenia. *International Review of Psychiatry*, 17(4), 247-253.

Monti, J. M., BaHammam, A. S., Pandi-Perumal, S. R., Bromundt, V., Spence, D. W., Cardinali, D. P., & Brown, G. M. (2013). Sleep and circadian rhythm dysregulation in schizophrenia. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 43, 209-216.

Mueller, S., Keeser, D., Reiser, M. F., Teipel, S., & Meindl, T. (2012). Functional and structural MR imaging in neuropsychiatric disorders, Part 1: imaging techniques and their application in mild cognitive impairment and Alzheimer disease. *American journal of neuroradiology*, 33(10), 1845-1850.

Mueser, K. T., Bellack, A. S., & Brady, E. U. (1990). Hallucinations in schizophrenia. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 82(1), 26-29.

Mulligan, L. D., Haddock, G., Emsley, R., Neil, S. T., & Kyle, S. D. (2016). High resolution examination of the role of sleep disturbance in predicting functioning

and psychotic symptoms in schizophrenia: A novel experience sampling study. *Journal of abnormal psychology*, 125(6), 788.

Murri, M. B., Respino, M., Innamorati, M., Cervetti, A., Calcagno, P., Pompili, M., ... & Amore, M. (2015). Is good insight associated with depression among patients with schizophrenia? Systematic review and meta-analysis. *Schizophrenia research*, 162(1-3), 234-247.

⁽¹⁾Nakajima, M., Schmitt, L. I., & Halassa, M. M. (2019). Prefrontal cortex regulates sensory filtering through a basal ganglia-to-thalamus pathway. *Neuron*, 103(3), 445-458.

⁽²⁾Nakajima, M., Schmitt, L. I., Feng, G., & Halassa, M. M. (2019). Combinatorial targeting of distributed forebrain networks reverses noise hypersensitivity in a model of autism spectrum disorder. *Neuron*, 104(3), 488-500.

Nishiura, S., Miyawaki, D., Hirai, K., Sukigara, A., Kakishita, Y., & Inoue, K. (2024). Association between hallucinations and sensory processing difficulties in children and adolescents. *Frontiers in Psychiatry*, 15, 1472328.

Nuechterlein, K. H., Barch, D. M., Gold, J. M., Goldberg, T. E., Green, M. F., & Heaton, R. K. (2004). Identification of separable cognitive factors in schizophrenia. *Schizophrenia research*, 72(1), 29-39.

Nunomura, A., Tamaoki, T., & Motohashi, N. (2014). Role of oxidative stress in the pathophysiology of neuropsychiatric disorders. *Seishin shinkeigaku zasshi= Psychiatria et neurologia Japonica*, 116(10), 842-858.

O'connell, P., Woodruff, P. W. R., Wright, I., Jones, P., & Murray, R. M. (1997). Developmental insanity or dementia praecox: was the wrong concept adopted?. *Schizophrenia research*, 23(2), 97-106.

Okada, A. (2002). Deficits of spatial working memory in chronic schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 53(1-2), 75-82.

Orellana, G., & Slachevsky, A. (2013). Executive functioning in schizophrenia. *Frontiers in psychiatry*, 4, 35.

Owen, M. J., & O'Donovan, M. C. (2017). Schizophrenia and the neurodevelopmental continuum: evidence from genomics. *World Psychiatry*, 16(3), 227-235.

Palmier-Claus, J., Shryane, N., Taylor, P., Lewis, S., & Drake, R. (2013). Mood variability predicts the course of suicidal ideation in individuals with first and second episode psychosis. *Psychiatry research*, 206(2-3), 240-245.

Paulo Maia-de-Oliveira, J., Kandratavicius, L., Arcoverde Nunes, E., Paulo Machado-de-Sousa, J., E Hallak, J., & Murat Dursun, S. (2016). Nitric oxide's involvement in the spectrum of psychotic disorders. *Current Medicinal Chemistry*, 23(24), 2680-2691.

Pavlović, D., Tamburić, V., Stojanović, I., Kocić, G., Jevtović, T., & Dorđević, V. (2002). Oxidative stress as marker of positive symptoms in schizophrenia. *Facta Univ*, 9, 157-161.

Pehlivan, E., Yalcin, E., & Firinci, B. (2019). The relationship between sleep quality and nutrition of medical school students in a city of Turkey. *European Journal of Public Health*, 29(Supplement_4), ckz186-437.

Pérez-Iglesias, R., Tordesillas-Gutiérrez, D., Barker, G. J., McGuire, P. K., Roiz-Santiañez, R., Mata, I., ... & Crespo-Facorro, B. (2010). White matter defects in first episode psychosis patients: a voxelwise analysis of diffusion tensor imaging. *Neuroimage*, 49(1), 199-204.

Pierre, J. M. (2010). Hallucinations in nonpsychotic disorders: Toward a differential diagnosis of "hearing voices". *Harvard review of psychiatry*, 18(1), 22-35.

Plihal, W., & Born, J. (1997). Effects of early and late nocturnal sleep on declarative and procedural memory. *Journal of cognitive neuroscience*, 9(4), 534-547.

Polis, B., Karasik, D., & Samson, A. O. (2021). Alzheimer's disease as a chronic maladaptive polyamine stress response. *Aging (Albany NY)*, 13(7), 10770.

Popovic, D., Benabarre, A., Crespo, J. M., Goikolea, J. M., González-Pinto, A., Gutiérrez-Rojas, L., ... & Vieta, E. (2014). Risk factors for suicide in schizophrenia: systematic review and clinical recommendations. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 130(6), 418-426.

Prabakaran, S., Wengenroth, M., Lockstone, H. E., Lilley, K., Leweke, F. M., & Bahn, S. (2007). 2-D DIGE analysis of liver and red blood cells provides further evidence for oxidative stress in schizophrenia. *Journal of proteome research*, 6(1), 141-149.

Prasad, S. E., Howley, S., & Murphy, K. C. (2008). Candidate genes and the behavioral phenotype in 22q11. 2 deletion syndrome. *Developmental Disabilities Research Reviews*, 14(1), 26-34.

Raffard, S., Gely-Nargeot, M. C., Capdevielle, D., Bayard, S., & Boulenger, J. P. (2009). Potentiel d'apprentissage et revalidation cognitive dans la schizophrénie. Learning potential and cognitive remediation in schizophrenia. *Encephale*, 35(4), 353-60.

Rastogi, A., Viani-Walsh, D., Akbari, S., Gall, N., Gaughran, F., & Lally, J. (2020). Pathogenesis and management of Brugada syndrome in schizophrenia: A scoping review. *General Hospital Psychiatry*, 67, 83-91.

Reading, S. A., Oishi, K., Redgrave, G. W., McEntee, J., Shanahan, M., Yoritomo, N., ... & Ross, C. A. (2011). Diffuse abnormality of low to moderately organized white matter in schizophrenia. *Brain connectivity*, 1(6), 511-519.

Reddy, R., Keshavan, M., & Yao, J. K. (2003). Reduced plasma antioxidants in first-episode patients with schizophrenia. *Schizophrenia research*, 62(3), 205-212.

Rees, E., Kendall, K., Pardiñas, A. F., Legge, S. E., Pocklington, A., Escott-Price, V., ... & Kirov, G. (2016). Analysis of intellectual disability copy number variants for association with schizophrenia. *JAMA psychiatry*, 73(9), 963-969.,

Reeve, S., Nickless, A., Sheaves, B., & Freeman, D. (2018). Insomnia, negative affect, and psychotic experiences: Modelling pathways over time in a clinical observational study. *Psychiatry research*, 269, 673-680.

Riedner, B. A., Hulse, B. K., Murphy, M. J., Ferrarelli, F., & Tononi, G. (2011). Temporal dynamics of cortical sources underlying spontaneous and peripherally evoked slow waves. *Progress in brain research*, 193, 201-218.

Ripke, S., Neale, B. M., Corvin, A., Walters, J. T., Farh, K. H., Holmans, P. A., ... & Huang, H. (2014). Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature*, 511(7510), 421-427.

Rotarska-Jagiela, A., van de Ven, V., Oertel-Knöchel, V., Uhlhaas, P. J., Vogeley, K., & Linden, D. E. (2010). Resting-state functional network correlates of psychotic symptoms in schizophrenia. *Schizophrenia research*, 117(1), 21-30.

Roy, M. A. (2016). Delusional Disorders. *The Medical Basis of Psychiatry*, 137-144.

Royuela, A., Macias, J. A., Gil-Verona, J. A., Pastor, J. F., Maniega, M. A., Alonso, J., ... & Boget, T. (2002). Sleep in schizophrenia: a preliminary study using the Pittsburgh Sleep Quality Index. *Neurobiology of Sleep-Wakefulness Cycle*, 2(2), 37-39.

Ruhrmann, S., Schultze-Lutter, F., Salokangas, R. K., Heinimaa, M., Linszen, D., Dingemans, P., ... & Klosterkötter, J. (2010). Prediction of psychosis in adolescents and young adults at high risk: results from the prospective European prediction of psychosis study. *Archives of general psychiatry*, 67(3), 241-251.

Sabhesan, S., & Parthasarathy, S. (2005). Executive functions in schizophrenia. *Indian journal of psychiatry*, 47(1), 21-26.

Saha, S., Chant, D., Welham, J., & McGrath, J. (2005). A systematic review of the prevalence of schizophrenia. *PLoS medicine*, 2(5), e141.

Sanchis-Asensi, A., Triviño-Juárez, J. M., Sanchis-Almiñana, H., & Romero-Ayuso, D. (2023). Relationship between sensory profile and self-perceived quality of life in people with schizophrenia: an exploratory study. *Occupational Therapy in Mental Health*, 39(3), 295-313.

Saykin, A. J., Shtasel, D. L., Gur, R. E., Kester, D. B., Mozley, L. H., Stafiniak, P., & Gur, R. C. (1994). Neuropsychological deficits in neuroleptic naive patients with first-episode schizophrenia. *Archives of general psychiatry*, 51(2), 124-131.

Schneider, K. (1959). Clinical Psychopathology. *Grune & Stratton*.

Seidman, L. J., Giuliano, A. J., Smith, C. W., Stone, W. S., Glatt, S. J., Meyer, E., ... & Cornblatt, B. (2006). Neuropsychological functioning in adolescents and young adults at genetic risk for schizophrenia and affective psychoses: results from the Harvard and Hillside Adolescent High Risk Studies. *Schizophrenia bulletin*, 32(3), 507-524.

Shallice, T. (1988). *From neuropsychology to mental structure*. Cambridge University Press.

Siddi, S., Petretto, D. R., Burrai, C., Scanu, R., Baita, A., Trincas, P., ... & Preti, A. (2017). The role of set-shifting in auditory verbal hallucinations. *Comprehensive psychiatry*, 74, 162-172.

Silver, H., Feldman, P., Bilker, W., & Gur, R. C. (2003). Working memory deficit as a core neuropsychological dysfunction in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 160(10), 1809-1816.

Sim, K., Mahendran, R., Siris, S. G., Heckers, S., & Chong, S. A. (2004). Subjective quality of life in first episode schizophrenia spectrum disorders with comorbid depression. *Psychiatry research*, 129(2), 141-147.

Singh, T., Kurki, M. I., Curtis, D., Purcell, S. M., Crooks, L., McRae, J., ... & Barrett, J. C. (2016). Rare loss-of-function variants in SETD1A are associated with schizophrenia and developmental disorders. *Nature neuroscience*, 19(4), 571-577.

Snitz, B. E., MacDonald III, A. W., & Carter, C. S. (2006). Cognitive deficits in unaffected first-degree relatives of schizophrenia patients: a meta-analytic review of putative endophenotypes.

Stahl, S. M. (2018). Beyond the dopamine hypothesis of schizophrenia to three neural networks of psychosis: dopamine, serotonin, and glutamate. *CNS spectrums*, 23(3), 187-191.

Stanghellini, G., & Fuchs, T. (Eds.). (2013). *One century of Karl Jaspers' general psychopathology*. OUP Oxford.

Steen, R. G., Mull, C., McClure, R., Hamer, R. M., & Lieberman, J. A. (2006). Brain volume in first-episode schizophrenia: systematic review and meta-analysis of magnetic resonance imaging studies. *The British Journal of Psychiatry*, 188(6), 510-518.

Steinberg, S., Gudmundsdottir, S., Sveinbjornsson, G., Suvisaari, J., Paunio, T., Torniainen-Holm, M., ... & Stefansson, K. (2017). Truncating mutations in RBM12 are associated with psychosis. *Nature genetics*, 49(8), 1251-1254.

Stone, W. S., Giuliano, A. J., Tsuang, M. T., Braff, D. L., Cadenhead, K. S., Calkins, M. E., ... & Seidman, L. J. (2011). Group and site differences on the California Verbal Learning Test in persons with schizophrenia and their first-degree relatives: findings from the Consortium on the Genetics of Schizophrenia (COGS). *Schizophrenia research*, 128(1-3), 102-110.

Stroop, J. R. (1935). Studies of interference in serial verbal reactions. *Journal of experimental psychology*, 18(6), 643.

Swerdlow, N. R., Braff, D. L., Taaib, N., & Geyer, M. A. (1994). Assessing the validity of an animal model of deficient sensorimotor gating in schizophrenic patients. *Archives of general psychiatry*, 51(2), 139-154.

Syatkin, S. P., Smirnova, I. P., Kuznetsova, O. M., Lobaeva, T. A., Blagonravov, M. L., & Ryskina, E. A. (2014). The Levels of Polyamines in Autopsy Materials of Some Structures of Brain Lymbic System and Reticular Formation of Patients with Schizophrenia. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*, 5(6), 1486-1490.

Takayanagi, Y., Kulason, S., Sasabayashi, D., Takahashi, T., Katagiri, N., Sakuma, A., ... & Suzuki, M. (2017). Reduced thickness of the anterior cingulate cortex in individuals with an at-risk mental state who later develop psychosis. *Schizophrenia bulletin*, 43(4), 907-913.

Tekell, J. L., Hoffmann, R., Hendrickse, W., Greene, R. W., Rush, A. J., & Armitage, R. (2005). High frequency EEG activity during sleep: characteristics in schizophrenia and depression. *Clinical EEG and neuroscience*, 36(1), 25-35.

Tully, L. M., Lincoln, S. H., & Hooker, C. I. (2014). Lateral prefrontal cortex activity during cognitive control of emotion predicts response to social stress in schizophrenia. *NeuroImage: Clinical*, 6, 43-53.

Ustundag, M. F., Ozcan, H., Gencer, A. G., Yilmaz, E. D., Uğur, K., Oral, E., & Bilici, M. (2020). Nitric oxide, asymmetric dimethylarginine, symmetric dimethylarginine and L-arginine levels in psychotic exacerbation of schizophrenia and bipolar disorder manic episode. *Saudi medical journal*, 41(1), 38.

Uzbay, T. (2009). Şizofreni tedavisinde yeni bir hedef agmatin ve beyin poliamin sistemi. *Turk Psikiyatri Derg*, 12(4).

Uzbay, T., Goktalay, G., Kayir, H., Eker, S. S., Sarandol, A., Oral, S., ... & Kirli, S. (2013). Increased plasma agmatine levels in patients with schizophrenia. *Journal of psychiatric research*, 47(8), 1054-1060.

Üçgül, M. Ş., Karahan, S., & Öksüz, Ç. (2017). Reliability and validity study of Turkish version of Adolescent/Adult Sensory Profile. *British journal of occupational therapy*, 80(8), 510-516.

Van der Does, A. W., & Van den Bosch, R. J. (1992). What determines Wisconsin Card Sorting performance in schizophrenia?. *Clinical Psychology Review*, 12(6), 567-583.

Van der Meer, L., Swart, M., van der Velde, J., Pijnenborg, G., Wiersma, D., Bruggeman, R., & Aleman, A. (2014). Neural correlates of emotion regulation in patients with schizophrenia and non-affected siblings. *PloS one*, 9(6), e99667.

Van Os, J., & Reininghaus, U. (2016). Psychosis as a transdiagnostic and extended phenotype in the general population. *World Psychiatry*, 15(2), 118-124.

Van Os, J., Linscott, R. J., Myin-Germeys, I., Delespaul, P., & Krabbendam, L. J. P. M. (2009). A systematic review and meta-analysis of the psychosis continuum: evidence for a psychosis proneness–persistence–impairment model of psychotic disorder. *Psychological medicine*, 39(2), 179-195.

Velloso, N. A., Dalmolin, G. D., Gomes, G. M., Rubin, M. A., Canas, P. M., Cunha, R. A., & Mello, C. F. (2009). Spermine improves recognition memory deficit in a rodent model of Huntington's disease. *Neurobiology of learning and memory*, 92(4), 574-58.

Vita, A., De Peri, L., Silenzi, C., & Dieci, M. (2006). Brain morphology in first-episode schizophrenia: a meta-analysis of quantitative magnetic resonance imaging studies. *Schizophrenia research*, 82(1), 75-88.

Wang, J. F., Shao, L., Sun, X., & Young, L. T. (2009). Increased oxidative stress in the anterior cingulate cortex of subjects with bipolar disorder and schizophrenia. *Bipolar disorders*, 11(5), 523-529.

Waters, F., & Fernyhough, C. (2017). Hallucinations: a systematic review of points of similarity and difference across diagnostic classes. *Schizophrenia bulletin*, 43(1), 32-43.

Waters, F., & Manoach, D. S. (2012). Sleep dysfunctions in schizophrenia: A practical review.

Webb, R. T., Långström, N., Runeson, B., Lichtenstein, P., & Fazel, S. (2011). Violent offending and IQ level as predictors of suicide in schizophrenia: National cohort study. *Schizophrenia research*, 130(1-3), 143-147.

Weinberger, D. R. (1987). Implications of normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia. *Archives of general psychiatry*, 44(7), 660-669.

Weinberger, D. R., Wagner, R. L., & Wyatt, R. J. (1983). Neuropathological studies of schizophrenia: A selective review. *Schizophrenia Bulletin*, 9(2), 193-212.

Weiser, M., Kapra, O., Werbeloff, N., Goldberg, S., Fenchel, D., Reichenberg, A., ... & Davidson, M. (2015). A population-based longitudinal study of suicide risk in male schizophrenia patients: proximity to hospital discharge and the moderating effect of premorbid IQ. *Schizophrenia research*, 169(1-3), 159-164.

Wells, M. F., Wimmer, R. D., Schmitt, L. I., Feng, G., & Halassa, M. M. (2016). Thalamic reticular impairment underlies attention deficit in *Ptchd1Y/-* mice. *Nature*, 532(7597), 58-63.

Westerhausen, R., Kompus, K., & Hugdahl, K. (2011). Impaired cognitive inhibition in schizophrenia: a meta-analysis of the Stroop interference effect. *Schizophrenia research*, 133(1-3), 172-181.

Wiesinger, H. (2001). Arginine metabolism and the synthesis of nitric oxide in the nervous system. *Progress in neurobiology*, 64(4), 365-391.

Williams, L. M., Whitford, T. J., Flynn, G., Wong, W., Liddell, B. J., Silverstein, S., ... & Gordon, E. (2008). General and social cognition in first episode schizophrenia: identification of separable factors and prediction of functional outcome using the IntegNeuro test battery. *Schizophrenia research*, 99(1-3), 182-191.

Wilson, S., & Argyropoulos, S. (2012). Sleep in schizophrenia: time for closer attention. *The British Journal of Psychiatry*, 200(4), 273-274.

Wimmer, R. D., Schmitt, L. I., Davidson, T. J., Nakajima, M., Deisseroth, K., & Halassa, M. M. (2015). Thalamic control of sensory selection in divided attention. *Nature*, 526(7575), 705-709.

Wong, Z., Öngür, D., Cohen, B., Ravichandran, C., Noam, G., & Murphy, B. (2013). Command hallucinations and clinical characteristics of suicidality in patients with psychotic spectrum disorders. *Comprehensive psychiatry*, 54(6), 611-617.

Wölwer, W., & Frommann, N. (2011). Social-cognitive remediation in schizophrenia: generalization of effects of the Training of Affect Recognition (TAR). *Schizophrenia bulletin*, 37(suppl_2), S63-S70.

Wu, X., Cao, W., Jia, G., Zhao, H., Chen, X., Wu, C., ... & Liu, G. (2017). New insights into the role of spermine in enhancing the antioxidant capacity of rat spleen and liver under oxidative stress. *Animal Nutrition*, 3(1), 85-90.

Yang, C., & Winkelman, J. W. (2006). Clinical significance of sleep EEG abnormalities in chronic schizophrenia. *Schizophrenia research*, 82(2-3), 251-260.

Yao, J. K., Reddy, R., McElhinny, L. G., & van Kammen, D. P. (1998). Reduced status of plasma total antioxidant capacity in schizophrenia. *Schizophrenia research*, 32(1), 1-8.

Yazihan, N. İlk atak ilaç kullanmamış non-afektif psikoz hastalarında uyku ve bilişsel süreçlerin incelenmesi.

Yenice, H.A., Kayahan B., Köse, S. ve Boztaş, M.H. (2022). 58. Ulusal Psikiyatri Kongresi Bildiri ve Konuşma Özetleri Kitabı içinde. 58. Ulusal Psikiyatri Kongresi'nde sunulan bildiri, İzmir. Erişim adresi: https://psikiyatri.org.tr/uploadFiles/58_UPK_Bildiri_Konusma_Ozetleri.pdf

Yılmaz, N., Herken, H., Cicek, H. K., Celik, A., Yürekli, M., & Akyol, Ö. (2007). Increased levels of nitric oxide, cortisol and adrenomedullin in patients with chronic schizophrenia. *Medical Principles and Practice*, 16(2), 137-141.

Yin, Y., Tong, J., Huang, J., Tian, B., Chen, S., Tan, S., ... & Hong, L. E. (2023). Auditory hallucinations, depressive symptoms, and current suicidal ideation or behavior among patients with acute-episode schizophrenia. *Archives of Suicide Research*, 27(2), 323-338.

You, Q. L., Luo, Z. C., Luo, Z. Y., Kong, Y., Li, Z. L., Yang, J. M., ... & Gao, T. M. (2021). Involvement of the thalamic reticular nucleus in prepulse inhibition of acoustic startle. *Translational Psychiatry*, 11(1), 241.

Young, A. W. (2002). Assessment of visual perceptual impairment. In *Assessment in neuropsychology* (pp. 111-124). Routledge.

Young, A., & Wimmer, R. D. (2017). Implications for the thalamic reticular nucleus in impaired attention and sleep in schizophrenia. *Schizophrenia research*, 180, 44-47.

Yu, M., Du, Y., Liu, K., Liang, X., Huang, C., He, R., ... & Xiang, B. (2021). Sleep duration and auditory hallucinations: Genetic correlation and two-sample Mendelian randomization study. *Journal of Affective Disorders*, 291, 409-414.

Yung, A. R., & McGorry, P. D. (1996). The prodromal phase of first-episode psychosis: past and current conceptualizations. *Schizophrenia bulletin*, 22(2), 353-370.

Zhou, H. Y., Yang, H. X., Cui, X. L., Shi, L. J., Gong, J. B., Lui, S. S., ... & Chan, R. C. (2020). Self-reported sensory responsiveness patterns in typically-developing and early-onset schizophrenia adolescents: Its relationship with schizotypal and autistic traits. *Journal of Psychiatric Research*, 131, 255-262.

EKLER

Ek 1: Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (PANSS-TR)

POZİTİF BELİRTİLER							
	1	2	3	4	5	6	7
P1 Sanrılar							
P2 Düşünce dağınıklığı							
P3 Varsanılar							
P4 Taşkınlık							
P5Büyüklik Duyguları							
P6 Şüphencilik ve kötülük görme							
P7. Düşmanca Tutum							
POZİTİF BELİRTİLER TOPLAM PUANI							
NEGATİF BELİRTİLER							
	1	2	3	4	5	6	7
N1. Duygulanımda Küntleşme							
N2. Duygusal İççekilme							
N3. İlişki Kurmada Güçlük							
N4. Pasif Biçimde Kendini Toplumdan çekme							
N5. Soyut Düşünme Güçlüğü							
N6. Konuşmanın Kendiliğinden ve Akıcılığının Kaybı							
N7. Stereotipik Düşünme							
NEGATİF BELİRTİLER TOPLAM PUANI							
GENEL PSİKOPATOLOJİ							
	1	2	3	4	5	6	7
G1. Bedensel Kaygı							
G2. Anksiyete							
G3. Suçluluk Duyguları							
G4. Gerginlik							
G5. Manyerizm							
G6. Depresyon							
G7. Motor Yavaşlama							
G8. İşbirliği Kuramama							
G9. Olağandışı Düşünce İçeriği							
G10. Yönelim Bozukluğu							
G11. Dikkat Azalması							
G12. Yargılama ve İçgörü Eksikliği							
G13. İrade Bozukluğu							
G14. Dürtü Kontrolsüzlüğü							
G15. Zihinsel Aşırı Uğraş							
G16. Aktif Biçimde Sosyal Kaçınma							
GENEL PSİKOPATOLOJİ TOPLAM PUANI							
PANSS GENEL TOPLAM PUANI							

Ek 2: Stroop Testi TBAG 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						Bölüm II: Renkli Basılmış Renk İsmi Okuma					
M	S	K	Y			M	S	K	Y		
Y	M	S	K			Y	M	S	K		
Y	K	M	S			Y	K	M	S		
K	Y	S	M			K	Y	S	M		
S	K	Y	M			S	K	Y	M		
K	M	S	Y			K	M	S	Y		
Bölüm III: Şekil Rengi Söyleme						Bölüm IV: Renk İsmi Olmayan Kelime					
Y	M	S	K			Y	M	S	K		
S	K	Y	M			S	K	Y	M		
M	Y	S	K			M	Y	S	K		
M	S	K	Y			M	S	K	Y		
K	Y	M	S			K	Y	M	S		
S	Y	M	K			S	Y	M	K		
Bölüm V: Renk İsmi Olan Kelime Rengi											
	Toplam Süre	Hata Sayısı	Düzeltilme			Y	M	S	K		
Bölüm I						S	K	Y	M		
Bölüm II						M	Y	S	K		
Bölüm III						M	S	K	Y		
Bölüm IV						K	Y	M	S		
Bölüm V						S	Y	M	K		

Ek 3: Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi (PUKİ)

Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi (PUKİ)

Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI)

Hastanın Adı Soyadı: _____ Tarih: ____/____/____

Aşağıdaki sorulara vereceğiniz cevaplar için son bir ayı göz önünde bulundurun.
Lütfen tüm soruları cevaplandırın.

- Geçen ay geceleri genellikle ne zaman yattınız? _____
- Geçen ay geceleri uykuya dalmanız genellikle ne kadar zaman (dakika) aldı? _____ dakika
- Geçen ay sabahları genellikle ne zaman kalktınız? _____
- Geçen ay geceleri kaç saat uyudunuz (bu süre yatakta geçirdiğiniz süreden farklı olabilir) _____ saat
- Geçen ay aşağıdaki durumlarda belirtilen uyku problemlerini ne sıklıkla yaşadınız?

	Haftada	Hiç	1'den az	1 - 2 kez	3'ten Çok
a	30 dakika içinde uykuya dalaamadınız	☐	☐	☐	☐
b	Gece yarısı veya sabah erkenden uyanıyorsunuz	☐	☐	☐	☐
c	Tuvalete gittiniz	☐	☐	☐	☐
d	Rahat bir şekilde nefes alıp veremediniz	☐	☐	☐	☐
e	Aşırı derecede üşüdünüz	☐	☐	☐	☐
f	Aşırı derecede sıcaklık hissettiniz	☐	☐	☐	☐
g	Kötü rüyalar gördünüz	☐	☐	☐	☐
h	Ağrı duydunuz	☐	☐	☐	☐
i	Diğer nedenler	☐	☐	☐	☐
j	Öksürdünüz veya gürültülü bir şekilde horladınız	☐	☐	☐	☐
- Geçen ay uyku kalitenizi bütünü ile nasıl değerlendirirsiniz.
☐ Çok iyi ☐ Oldukça iyi ☐ Oldukça kötü ☐ Çok kötü
- Geçen ay uyumanıza yardımcı olması için ne sıklıkta (reçeteli veya reçetesiz) uyku ilacı aldınız?
☐ Hiç ☐ Haftada 1'den az ☐ Haftada 1 - 2 kez ☐ Haftada 3'ten çok
- Geçen ay araba sürerken, yemek yerken veya sosyal bir aktivite esnasında ne kadar sıklıkla uyanık kalmak için zorlandınız?
☐ Hiç ☐ Haftada 1'den az ☐ Haftada 1 - 2 kez ☐ Haftada 3'ten çok
- Geçen ay bu durum işlerinizi yeteri kadar istekle yapmanızda ne derecede problem oluşturdu?
☐ Hiç problem oluşturmadı ☐ Bir dereceye kadar problem oluşturdu
☐ Yalnızca çok az bir problem oluşturdu ☐ Çok büyük bir problem oluşturdu
- Bir yatak partneriniz veya oda arkadaşınız var mı?
☐ Bir yatak partneri veya oda arkadaşı yok ☐ Partneri aynı odada fakat aynı yatakta değil
☐ Diğer odada bir partneri veya oda arkadaşı var ☐ Partner aynı yatakta
- Eğer bir oda arkadaşı veya yatak partneriniz varsa son bir ayda ona aşağıdaki durumları ne sıklıkta yaşadığınızı sorun.

	Haftada →	Hiç	1'den az	1 - 2 kez	3'ten çok
a	Gürültülü horlama	☐	☐	☐	☐
b	Uykuda nefes alıp verme arasında uzun aralıklar	☐	☐	☐	☐
c	Uyurken bacaklarda seğirme veya sıçrama	☐	☐	☐	☐
d	Uyku esnasında uyumsuzluk veya şaşkınlık	☐	☐	☐	☐
e	Diğer huzursuzluklarınız:	☐	☐	☐	☐

Buysse D.J., Reynolds CF 3rd, Monk TH (1989) Psichiatrik Res. 1989 May;28(2):193-213