

**T.C.**  
**ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ**  
**İZZET BAYSAL TIP FAKÜLTESİ**

**PARANOİD ŞİZOFRENİDE**  
**ÇOCUKLUK ÇAĞI TRAVMALARI, YAŞAM OLAYLARI, KORTİZOL VE**  
**STRES**

**UZMANLIK TEZİ**

**DR. BARIŞ KILIÇ**

**BOLU**

**2010**

**T.C.**  
**ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ**  
**İZZET BAYSAL TIP FAKÜLTESİ**

**PARANOİD ŞİZOFRENİDE**  
**ÇOCUKLUK ÇAĞI TRAVMALARI, YAŞAM OLAYLARI, KORTİZOL**  
**VE**  
**STRES**

**UZMANLIK TEZİ**  
**DR. BARIŞ KILIÇ**

**DANIŞMAN**  
**PROF.DR. MUSTAFA SERCAN**

**BOLU**  
**2010**

## TEŞEKKÜR

Araştırmamın konusunun belirlenmesi, yürütülmesi ve yazılmasında katkıları, mesleki gelişimimde önemli yeri olan değerli ve saygıdeğer hocam, tez danışmanım Prof. Dr. Mustafa Sercan'a teşekkürlerim sonsuzdur.

Uzmanlık eğitimim boyunca emeği geçen, bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan hocalarım Prof. Dr. Cengiz Kılıç, Yrd. Doç. Dr. Özden Arısoy ve Yrd. Doç. Dr. M. Hamid Boztaş'a,

Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı rotasyonumda ve sonrasında da birlikte çalışabilme şansı yakaladığım değerli hocalarım Prof. Dr. Emine Öztürk Kılıç, Prof. Dr. Runa Uslu, Prof. Dr. Efser Kerimoğlu, Doç. Dr. Birim Günay Kılıç'a,

Nöroloji rotasyonumda kendilerinden pek çok şey öğrendiğim hocalarım Doç. Dr. Nebil Yıldız, Doç. Dr. Serpil Yıldız, Yrd. Doç. Dr. Burcu Altunrende'ye,

İç hastalıkları rotasyonumda birlikte çalıştığım hocalarım Prof. Dr. Mehmet Soy ve Yrd. Doç. Dr. Uğur Özensoy'a,

Araştırmamı destekleyen Abant İzzet Baysal Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimine, değerli katkı ve önerileri için proje hakemi olan Prof. Dr. Alp Üçok'a,

Araştırmada kullanılan ölçekler konusunda yardımlarını esirgemeyen Prof. Dr. Soli Sorias ve Prof. Dr. Vedat Şar'a,

Araştırma kanlarının saklanması ve çalışılmasında emeği geçen Abant İzzet Baysal Üniversitesi İzzet Baysal Tıp Fakültesi Merkez laboratuvarı sorumlusu Doç. Dr. Erdinç Serin ve tüm biyokimya laboratuvarı çalışanlarına,

Araştırma kanlarının santrifüje edilmesine katkılarından dolayı İzzet Baysal Devlet Hastanesi Biyokimya Uzmanı Dr. Aysel Kuyar'a,

Veri toplama sürecinde emeği geçen başta hemşireler ve sağlık memurları olmak üzere tüm Bolu İzzet Baysal Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Hastanesi ve İzzet Baysal Tıp Fakültesi Psikiyatri Kliniği çalışanlarına,

Uzmanlık eğitimim boyunca yanımda olan arkadaşlarım Dr. Çiğdem Çifci Kaygusuz, Dr. Keriman Akyıldız, Dr. Hüsna Karadayı'ya teşekkür ederim.

Başından beri yanımda olan, istatistik analizleri yapan, değerli katkı ve önerileri olan, her zaman beni dinleyen, güç veren, desteğini esirgemeyen, daima

birlikte çalışmak istediğim sevgili arkadaşım Uzm. Psik. Gözde Koçak'a minnettarım.

Hayatı paylaştığım sevgilim zgr Demir'e,

Hayatım, ailem annem Nebahat Kılıç, babam Kemal Kılıç, ablam Olga Kılıç'a hep benimle oldukları; benim için önemli olan her şeyin onlar için daha önemli olduğunu hissettirdikleri, hayatı kolaylaştırdıkları ve bu günlerim için teşekkür ederim.

Araştırmamın bilime mütevazı katkısının bana vereceği büyük gururu hep aklımda yaşayan canım anneannem Akife Alemdağ ile paylaşıyorum.

Dr. Barış Kılıç

## İÇİNDEKİLER

|                                                                         |          |
|-------------------------------------------------------------------------|----------|
| TEŞEKKÜR                                                                | iii-iv   |
| İÇİNDEKİLER                                                             | v-vii    |
| SİMGELER VE KISALTMALAR                                                 | viii-x   |
| ŞEKİLLER                                                                | xi       |
| TABLolar                                                                | xi-xii   |
| ÖZET                                                                    | xiv-xv   |
| ABSTRACT                                                                | xvi-xvii |
| 1. GİRİŞ                                                                | 1        |
| 2. GENEL BİLGİLER                                                       | 3        |
| 2.1. Şizofreni                                                          | 3        |
| 2.1.1. Şizofreni Tanımı                                                 | 3        |
| 2.1.2. Şizofreni Tarihçesi                                              | 3        |
| 2.1.3. Şizofreni Tanısı                                                 | 5        |
| 2.1.4. Şizofreni Epidemiyolojisi                                        | 7        |
| 2.1.5. Şizofreni Etiyolojisi                                            | 8        |
| 2.1.6. Şizofrenide Gidiş ve Sonlanım                                    | 15       |
| 2.1.7. Şizofreni Tedavisi                                               | 16       |
| 2.2. Stres                                                              | 16       |
| 2.3. Hipotalamo-Pitüiter-Adrenal Eksen                                  | 18       |
| 2.3.1. Kortizol                                                         | 19       |
| 2.3.2. Bazal Kortizol Düzeyleri                                         | 21       |
| 2.4. Şizofrenide HPA Eksen Etkinliği                                    | 21       |
| 2.4.1. Ergenlikte HPA Eksen Aktivitesi                                  | 22       |
| 2.4.2. Psikozda Glukokortikoidler                                       | 22       |
| 2.4.3. Şizofrenide Bazal Kortizol Düzeyleri/Başlangıçtaki HPA Etkinliği | 23       |
| 2.4.4. Şizofreni Belirtileri ve Kortizol İlişkisi                       | 24       |
| 2.4.5. Stres Etkisi ve Şizofrenide Hipofiz ve Hipokampus Anormallikleri | 26       |
| 2.4.6. Antipsikotik İlaçlar ve HPA Eksen                                | 27       |

|                                                                        |    |
|------------------------------------------------------------------------|----|
| 2.5. Yaşam Olayları / Stres Verici Yaşam Olayları                      | 28 |
| 2.5.1. Yaşam Olayları ve Hastalık İlişkisi                             | 29 |
| 2.5.2. Yaşam Olayları ve Şizofreni İlişkisi                            | 30 |
| 2.6. Çocukluk Çağı Travmaları                                          | 34 |
| 2.6.1. Çocukluk Çağı Travmaları ve Şizofreni İlişkisi                  | 34 |
| 2.7. Şizofrenide Çocukluk Çağı Travmaları, Yaşam Olayları ve Kortizol  | 37 |
| 3. GEREÇ VE YÖNTEM                                                     | 39 |
| 3.1. Hasta Seçimi                                                      | 39 |
| 3.1.1. Araştırmanın Yeri                                               | 39 |
| 3.1.2. Araştırmanın Zamanı                                             | 39 |
| 3.1.3. Araştırmanın Evreni                                             | 39 |
| 3.2. Veri Toplama Araçları                                             | 41 |
| 3.2.1. Sosyodemografik Bilgi Formu                                     | 41 |
| 3.2.2. DSM-IV Eksen-I Bozuklukları için Yapılandırılmış Klinik Görüşme | 42 |
| 3.2.3. Negatif Belirtileri Değerlendirme Ölçeği                        | 42 |
| 3.2.4. Pozitif Belirtileri Değerlendirme Ölçeği                        | 43 |
| 3.2.5. Çocukluk Çağı Travmaları Ölçeği                                 | 43 |
| 3.2.6. Sorias Yaşam Olayları Ölçeği                                    | 44 |
| 3.3. Yöntem                                                            | 45 |
| 3.3.1. Uygulayıcılar                                                   | 45 |
| 3.3.2. Uygulama                                                        | 45 |
| 3.3.3. Analizler                                                       | 47 |
| 4. BULGULAR                                                            | 49 |
| 4.1. Örneklemin Demografik ve Klinik Özellikleri                       | 49 |
| 4.2. Grup Farklılıklarının İncelenmesi                                 | 55 |
| 4.3. Pozitif ve Negatif Hastalık Belirtileri ile İlgili Bulgular       | 55 |
| 4.3.1. Pozitif Hastalık Belirtileri ile İlişkili Bulgular              | 55 |
| 4.3.2. Negatif Hastalık Belirtileri ile İlişkili Bulgular              | 56 |
| 4.4. Yaşam Olayları ile İlişkili Bulgular                              | 57 |

|                                                                                                                                                                                              |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 4.4.1. Yatırılma Öncesi Bir Ay İçindeki Yaşam Olayları                                                                                                                                       | 57 |
| 4.4.2. Yatırılma Öncesi Üç Ay İçindeki Yaşam Olayları                                                                                                                                        | 58 |
| 4.4.3. Yatırılma Öncesi Altı Ay İçindeki Yaşam Olayları                                                                                                                                      | 58 |
| 4.4.4. Yatırılma Öncesi Bir Yıl İçindeki Yaşam Olayları                                                                                                                                      | 59 |
| 4.5. Çocukluk Çağı Travmaları ile İlişkili Bulgular                                                                                                                                          | 59 |
| 4.6. Kortizol Değerleri ile İlişkili Bulgular                                                                                                                                                | 61 |
| 4.7. Çalışma Değişkenleri Üzerindeki Zaman Farklılıklarının İncelenmesi                                                                                                                      | 62 |
| 4.7.1. Pozitif ve Negatif Hastalık Belirtileri ile İlişkili Bulgular                                                                                                                         | 63 |
| 4.7.2. Kortizol Değerleri                                                                                                                                                                    | 64 |
| 4.8. Çalışma Değerleri Arasındaki İlişkilerin İncelenmesi                                                                                                                                    | 65 |
| 4.8.1. Yaşam Olayları Sayısının ve Çocukluk Çağı Travmalarının Şizofrenideki Alevlenme Sayısı ve Kortizol Değerleri Üzerindeki Etkisi                                                        | 65 |
| 4.9. Yaşam Olayları, Çocukluk Çağı Travmaları ve Kortizol Düzeylerinin Psikotik Belirtilerin Şiddeti ile İlişkisi                                                                            | 73 |
| 4.10 Yatış Değerlendirmesinden Çıkış Değerlendirmesine Pozitif ve Negatif Belirtilerde ve Birinci Ölçümden İkinci Ölçüme Kortizol Değerlerindeki Değişimlerin Birbirleri ile Olan İlişkileri | 74 |
| 5. TARTIŞMA                                                                                                                                                                                  | 76 |
| 5.1 Kısıtlılıklar                                                                                                                                                                            | 86 |
| 6. SONUÇ VE ÖNERİLER                                                                                                                                                                         | 90 |
| 7. KAYNAKLAR                                                                                                                                                                                 | 93 |
| 8. EKLER                                                                                                                                                                                     |    |
| EK 1. Hastaya Yönelik Bilgilendirimli Olur Formu                                                                                                                                             |    |
| EK 2. Sağlıklı Kontrollere Yönelik Bilgilendirimli Olur Formu                                                                                                                                |    |
| EK 3. Sosyodemografik Bilgi Formu                                                                                                                                                            |    |
| EK 4. Negatif Belirtileri Değerlendirme Ölçeği                                                                                                                                               |    |
| EK 5. Pozitif Belirtileri Değerlendirme Ölçeği                                                                                                                                               |    |
| EK 6. Çocukluk Çağı Travmaları Ölçeği                                                                                                                                                        |    |
| EK 7. Sorias Yaşam Olayları Ölçeği                                                                                                                                                           |    |

## SİMGELER VE KISALTMALAR

|          |                                                                                                                                                           |
|----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| HPA      | Hipotalamo- Pitüiter- Adrenal                                                                                                                             |
| ICD      | International Classification of Disease, Uluslararası Hastalık Sınıflaması                                                                                |
| DSM      | Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Ruhsal Bozukluklar Tanısal ve Sayımsal El Kitabı                                                   |
| 5HT2A    | 5-Hidroksitriptamin 2A                                                                                                                                    |
| DA       | Dopamin                                                                                                                                                   |
| Rh       | Rhesus Factor                                                                                                                                             |
| APGAR    | Appearance (cilt rengi), Pulse (kalp atımı), Grimace (reflex irritability, uyarana yanıt), Activity (muscle tone, kas tonusu)<br>Respiration (soluk alma) |
| LSD      | D-Liserjik Asid Dietilamid                                                                                                                                |
| NMDA     | N-Metil-D-Aspartik Acid                                                                                                                                   |
| GABA     | $\gamma$ -Aminobütirik Acid                                                                                                                               |
| mRNA     | Mesajcı Ribonükleik Asit                                                                                                                                  |
| MRG      | Manyetik Rezonans Görüntüleme                                                                                                                             |
| MRS      | Manyetik Rezonans Spektroskopi                                                                                                                            |
| EKT      | Elektro Konvülsif Terapi                                                                                                                                  |
| CRF      | Kortikotropin Salgılatıcı Faktör                                                                                                                          |
| $\alpha$ | Alfa                                                                                                                                                      |
| $\beta$  | Beta                                                                                                                                                      |
| DHEA     | Dehidroepiandrosteron                                                                                                                                     |
| DHEA-S   | Dehidroepiandrosteron Sülfat                                                                                                                              |
| DOC      | Deoksikortikosteron                                                                                                                                       |
| HSD      | Hidroksisteroid Dehidrogenaz                                                                                                                              |
| PREG     | Pregnenolon                                                                                                                                               |
| PROG     | Progesteron                                                                                                                                               |
| ACTH     | Adrenokortikotropik Hormon                                                                                                                                |
| mg       | Miligram                                                                                                                                                  |
| DNA      | Deoksiribonükleik Asit                                                                                                                                    |

|                        |                                                                                                                             |
|------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| L-Dopa                 | L-3,4-Dihidroksifenilalanin                                                                                                 |
| GR                     | Glukokortikoid Reseptör                                                                                                     |
| AVP                    | Arjinin vasopressin                                                                                                         |
| SANS                   | Scale for the Assessment of Negative Symptoms, Negatif Semptomları Değerlendirme Ölçeği                                     |
| SAPS                   | Scale for the Assessment of Positive Symptoms, Pozitif Semptomları Değerlendirme Ölçeği                                     |
| DST                    | Deksametazon Supresyon Testi                                                                                                |
| ABD                    | Amerika Birleşik Devletleri                                                                                                 |
| PLES                   | The Paykel Life Events Schedule, Paykel Yaşam Olayları Ölçeği                                                               |
| CTQ                    | Childhood Trauma Questionnaire, Çocukluk Çağı Travmaları Ölçeği                                                             |
| BİBRSHH                | Bolu İzzet Baysal Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Hastanesi                                                                     |
| AİBÜİBTFPK             | Abant İzzet Baysal Üniversitesi İzzet Baysal Tıp Fakültesi Psikiyatri Kliniği                                               |
| vb.                    | ve benzeri                                                                                                                  |
| SYOÖ                   | Sorias Yaşam Olayları Ölçeği                                                                                                |
| SCID-I                 | Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders, DSM- IV Eksen I Bozuklukları için Yapılandırılmış Klinik Görüşme |
| SRRQ                   | Social Readjustment Rating Questionnaire, Sosyal Yeniden Uyum Ölçme Soru Listesi                                            |
| PUP                    | Paykel, Unlenhuth, Prusoff                                                                                                  |
| °C                     | Santigrad derece                                                                                                            |
| cc                     | Santilitre                                                                                                                  |
| IL                     | Illinois                                                                                                                    |
| USA                    | United States of America                                                                                                    |
| µg                     | Mikrogram                                                                                                                   |
| dl                     | Desilitre                                                                                                                   |
| IBM SPSS Statistics 18 | International Business Machines Statistical Package for the                                                                 |

|               |                                                                         |
|---------------|-------------------------------------------------------------------------|
| Tukey' s HSD  | Tukey's Honestly Significant Difference Test, Tukey Dürüstçe Fark Testi |
| sd            | Serbestlik Derecesi                                                     |
| $X^2$         | Ki kare                                                                 |
| Ort.          | Ortalama                                                                |
| SS            | Standart Sapma                                                          |
| A.            | Aralık                                                                  |
| GLM           | General Linear Models, Genel Doğrusal Modeller                          |
| $H^2$         | Eta kare                                                                |
| SH            | Standart Hata                                                           |
| ED (TEİA)     | Eş değişkenler (tüm etkiler için ayarlanmış)                            |
| AKT           | Ayarlanmış Kareler Toplamı                                              |
| Ort. Kare     | Ortalama Kare                                                           |
| Ort YD.       | Ortalama Yatış Değerlendirmesi                                          |
| Ort ÇD        | Ortalama Çıkış Değerlendirmesi                                          |
| Ort Fark      | Ortalama Fark                                                           |
| B             | Standardize Edilmemiş Regresyon Katsayısı                               |
| B             | Standardize Edilmiş Regresyon Katsayısı                                 |
| $sr_i^2$      | Semipartial Correlation, Yarı Bölümlü Korelasyon                        |
| Alevl. Sayısı | Alevlenme Sayısı                                                        |
| BD            | Bağımlı Değişken                                                        |
| ÇÇT           | Çocukluk Çağı Travmaları                                                |
| YOS           | Yaşam Olaylarının Sayısı                                                |
| Kort.         | Bazal Kortizol Değeri                                                   |
| bk.           | Bakınız                                                                 |

## ŞEKİLLER

| Şekil                                                                                                                                                                                                                                   | Sayfa |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| Şekil 2.1. Psikoz gelişim süreci ve psikoz temel risk etmenleri-Murray ve Bramon (47).                                                                                                                                                  | 14    |
| Şekil 2.2. Hipotalamus - Hipofiz - Böbreküstü Bezi ekseninde kortizol salınımı - Walker E ve ark. (1).                                                                                                                                  | 17    |
| Şekil 2.3. Nörosteroidlerin sentezi: DHEA: Dehidroepiandrosteron, DHEA-S: Dehidroepiandrosteron sülfat, DOC: Deoksikortikosteron, HSD: Hidroksisteroid dehidrogenaz, PREG: Pregnenolon, PROG: Progesteron- Stoffel-Wagner ve ark. (59). | 19    |
| Şekil 2.4. Kortizol yapısı-Onat T ve ark. (60).                                                                                                                                                                                         | 20    |

## TABLOLAR

| Tablo                                                                                                                                                                               | Sayfa |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| <b>Tablo 4.1.</b> Sürekli olmayan değişkenlerin sıklıkları ve yüzdeleri                                                                                                             | 50-52 |
| <b>Tablo 4.2.</b> Sürekli değişkenlerin ortalama, standart sapma ve aralıkları                                                                                                      | 54    |
| <b>Tablo 4.3.</b> Yatırılma öncesi bir ay içindeki yaşam olayları karşılaştırması                                                                                                   | 58    |
| <b>Tablo 4.4.</b> Çocukluk çağı travmalarının çalışma grupları arasındaki dağılımı                                                                                                  | 59    |
| <b>Tablo 4.5.</b> Çalışma gruplarına göre ayarlanmış Çocukluk Çağı Travmaları Ölçeği puanları                                                                                       | 60    |
| <b>Tablo 4.6.</b> Birinci ikinci ve üçüncü ölçümdeki kortizol değerlerinin kovaryans analizlerinin bir özeti                                                                        | 62    |
| <b>Tablo 4.7.</b> Yatış ve çıkış değerlendirmelerindeki SANS SAPS puanlarının ve farkının ayarlanmış ortalamaları                                                                   | 64    |
| <b>Tablo 4.8.</b> Alevlenme sayısı için demografik değişkenlerin, çocukluk çağı travmalarının ve ölçümden önceki bir ay içindeki yaşam olaylarının hiyerarşik regresyon analizleri  | 67    |
| <b>Tablo 4.9.</b> Kortizol değeri için demografik değişkenlerin, çocukluk çağı travmalarının ve ölçümden önceki bir ay içindeki yaşam olaylarının hiyerarşik regresyon analizleri   | 67    |
| <b>Tablo 4.10.</b> Demografik değişkenlerin, çocukluk çağı travmalarının ve ölçümden önceki üç ay içindeki yaşam olaylarının hiyerarşik regresyon analizleri                        | 68    |
| <b>Tablo 4.11.</b> Kortizol değeri için demografik değişkenlerin, çocukluk çağı travmalarının ve ölçümden önceki üç ay içindeki yaşam olaylarının hiyerarşik regresyon analizleri   | 68    |
| <b>Tablo 4.12.</b> Demografik değişkenlerin, çocukluk çağı travmalarının ve ölçümden önceki altı ay içindeki yaşam olaylarının hiyerarşik regresyon analizleri                      | 69    |
| <b>Tablo 4.13.</b> Kortizol değeri için demografik değişkenlerin, çocukluk çağı travmalarının ve ölçümden önceki altı ay içindeki yaşam olaylarının hiyerarşik regresyon analizleri | 69    |

|                                                                                                                                                                                                            |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Tablo 4.14.</b> Demografik değişkenlerin, çocukluk çağı travmalarının ve ölçümden önceki bir yıl içindeki yaşam olaylarının hiyerarşık regresyon analizleri                                             | 70 |
| <b>Tablo 4.15.</b> Kortizol değeri için demografik değişkenlerin, çocukluk çağı travmalarının ve ölçümden önceki bir yıl içindeki yaşam olaylarının hiyerarşık regresyon analizleri                        | 70 |
| <b>Tablo 4.16.</b> Pozitif ve negatif psikotik belirtiler üzerinde yaşam olayları, çocukluk çağı travmaları ve kortizol düzeylerinin standart hiyerarşık regresyonu                                        | 73 |
| <b>Tablo 4.17.</b> Yatış değerlendirmesinden çıkış değerlendirmesine pozitif ve negatif belirtilerde ve birinci ölçümden ikinci ölçüme kortizol değerlerindeki değişimlerin birbirleri ile olan ilişkileri | 75 |

## ÖZET

**Barış Kılıç, Paranoid Şizofrenide Çocukluk Çağı Travmaları, Yaşam Olayları, Kortizol ve Stres, Tıpta Uzmanlık Tezi, Abant İzzet Baysal Üniversitesi İzzet Baysal Tıp Fakültesi Psikiyatri Ana Bilim Dalı, Bolu, 2010.**

Bu araştırmada stres ve stres yanıtına yol açtığı bilinen kortizol düzeyi, yaşam olayları ve çocukluk çağı travmalarının, 0-5 yıllık, 6-10 yıllık paranoid şizofreni hastalarında ve sağlıklı gönüllülerde karşılaştırılarak araştırılması; paranoid şizofreni hastalarında yaşam olayları ve çocukluk çağı travmalarının hastalığın alevlenmesiyle ve bazal kortizol düzeyleriyle ilişkisinin; kortizol, yaşam olayları ve çocukluk çağı travmalarının psikotik belirtilerin şiddetiyle ilişkisinin; hastaların hastaneye yatış ve çıkış değerlendirmelerinde psikotik belirtilerindeki değişimle kortizol düzeylerindeki değişimin ilişkisinin araştırılması hedeflenmiştir.

Önerilen ilişkilerin araştırılması için psikotik alevlenme ile hastaneye yatırılan 0-5 yıllık ve 6-10 yıllık paranoid şizofreni hastalarında yatışlarının birinci (bazal kortizol düzeyi) ve üçüncü gününde ve tedavi sonrası hastaneden çıkmadan bir gün önce kortizol uyanma yanıtına bakılmış; hastaların yatış ve çıkışlarında psikotik belirtilerin şiddeti, birinci ve üçüncü kortizol ölçümleri ile aynı günde SANS, SAPS ile değerlendirilmiş; hastaneden çıkarılmalarından önce yaşam olayları ve çocukluk çağı travmaları değerlendirilmiştir.

Sonuçlar paranoid şizofreni hastalarının sağlıklılardan daha fazla yaşam olayı yaşadığına işaret etmekte ve yaşam olayları karşısında daha fazla distres [ $F(2, 60) = 6.52, p < .01, \eta^2 = .18$ ] ve uyum yapma güçlüğü [ $F(2, 60) = 6.36, p < .01, \eta^2 = .18$ ] yaşadıklarını; 6-10 yıllık hasta grubunun özellikle duygusal istismar olmak üzere [ $F(2, 60) = 7.69, p < .01, \eta^2 = .20$ ] sağlıklılardan daha fazla çocukluk çağı travmasına [ $F(2, 60) = 5.83, p < .01, \eta^2 = .16$ ] maruz kaldığını; psikotik alevlenmeden önceki bir ay [ $R^2 = .37, F_{inc}(2, 37) = 4.07, p < .05$ ] ve üç ay [ $R^2 = .37, F_{inc}(2, 37) = 4.02, p < .05$ ] içindeki yaşam olaylarının ve çocukluk çağı travmalarının alevlenme sayısını yordar şekilde psikotik alevlenmelerle ilişkili olduğunu; bazal kortizol değerlerinin 6-10 yıllık hasta grubunda anlamlı olmak üzere hastalarda, sağlıklılardan yüksek olduğunu; bazal kortizol düzeylerinde hastaneye yatış gününde olan grup farklarının [ $F(2, 59) = 3.76, p < .05, \eta^2 = .11$ ], yatışın üçüncü gününde ortadan kalktığını [ $F(2,$

59) = 1.80], ve tedavi sonrasında, SANS toplam puanı, aloji ve avolüsyon puanlarında saptanan düşmenin kortizol düzeylerindeki düşme ile korelasyon içinde olduğunu göstermektedir (sırasıyla  $r = .33, p < .05$ ,  $r = .35, p < .05$ ,  $r = .34, p < .05$ ).

Sonuç olarak stresi ölçme ve değerlendirmenin tüm zorluklarına rağmen şizofreninin etiyolojisiyle ilgili modellerde ve hastalığın seyrinde yaşam olaylarının ve çocukluk çağı travmalarının rolü önemlidir. Stres ve stres yanıtını bu yaşantılar dışında biyolojik bir belirteç olarak kortizolle işaretlemenin olabilirliğini görmek için daha çok değişkenin kontrol edildiği homojen örneklemli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Şizofreni, yaşam olayları, çocukluk çağı travmaları, kortizol.

## ABSTRACT

**Barış Kılıç, Childhood Trauma, Life Events, Cortisol and Stress in Paranoid Schizophrenia, Medical Specialty Thesis, Abant İzzet Baysal University, Bolu, 2010.**

This study aimed to investigate stress as marked by life events, cortisol and childhood trauma in in paranoid schizophrenia patients with an illness duration of 0-5 versus 6-10 years in comparison with healthy control participants; in addition, it was aimed to examine the relationship between life events and childhood trauma and exacerbation of illness and basal cortisol levels in paranoid schizophrenia patients and to investigate the relationship between the change in psychotic symptoms of patients in assessments during hospitalization and discharge and the change in cortisol levels.

For testing the proposed relationships, cortisol awakening response were evaluated at the first (as basal cortisol level) and the third days of hospitalization and one day prior to hospital discharge after antipsychotic treatment in paranoid schizophrenia patients with an illness duration of 0-5 versus 6-10 years who were hospitalized due to exacerbation of psychotic symptoms; on the days of hospitalization and discharge, severity of psychotic symptoms was assessed and SANS and SAPS were applied on the same days of first and third cortisol assessments; and life events and childhood trauma were assessed prior to hospital discharge of patients.

Results showed that, compared to healthy controls, schizophrenia patients reported more life events and experienced more distress [ $F(2, 60) = 6.52, p < .01, \eta^2 = .18$ ] and adaptation problems [ $F(2, 60) = 6.36, p < .01, \eta^2 = .18$ ]; 6-10 year patient group reported being exposed to more childhood trauma [ $F(2, 60) = 5.83, p < .01, \eta^2 = .16$ ], especially to emotional abuse [ $F(2, 60) = 7.69, p < .01, \eta^2 = .20$ ]; life events in one month prior to psychotic exacerbation and childhood trauma predicted the number of exacerbations indicating an association with exacerbation of psychotic symptoms [ $R^2 = .37, F_{inc}(2, 37) = 4.07, p < .05$ ]; basal cortisol levels were significantly higher in 0-6 year patient group; the differences in basal cortisol levels identified at the time of hospitalization [ $F(2, 59) = 3.76, p < .05, \eta^2 = .11$ ] disappeared

at the third day of hospitalization [ $F(2, 59) = 1.80$ ]; and following hospitalization, decreases in SANS total score, alogia and avolution scores correlated with decreases in cortisol levels ( $r = .33, p < .05, r = .35, p < .05, r = .34, p < .05$ , respectively).

In conclusion, despite the challenging nature of stress assessment and evaluation, life events and childhood trauma have an important influence on models related to the etiology of schizophrenia and the course of illness. In order to further understand the possibility of marking the stress and stress response with cortisol as a biological marker apart from these experiences, studies controlling more number of variables with homogeneous samples are needed.

**Key words:** Schizophrenia, life events, childhood trauma, cortisol.

## 1. GİRİŞ

Biyoloji ve psikoloji terimi olarak stres, ilk kez 1930'larda Adolf Meyer tarafından biyolojik bağlamda kullanılmıştır. Organizmanın (insan ya da hayvan) ister gerçekleşmiş olsun, ister hayali olsun duygusal ya da bedensel tehditlere uygun bir yanıt vermesindeki yetersizliğin sonuçlarını ifade eder. Stres belirtileri bir alarm durumu, adrenalin üretimi, başa çıkma mekanizması olarak kısa süreli bir direnç anlamına geldiği gibi hırçınlık, kas gerginliği, yoğunlaşma güçlüğü, baş ağrısı ve yüksek kalp atımı gibi birçok fizyolojik tepkiyi de içerir.

Psikososyal strese maruz kalma ve psikoz arasındaki bağlantı 1950'lerden beri gösterilmekte ise de altta yatan biyolojik öğeleri inceleme çabaları daha yakın zamanlarda ortaya çıkmıştır (1).

Stres tanımı üzerinde görüş birliği olmamasına karşın stresin psikolojik, sosyal, kültürel veya bedensel etmenlerin organizmada oluşturduğu değişiklik olduğu konusunda ortaklaşıldığı (2), bir deneyimin merkezi sinir sisteminde kaydedildiğini gösteren şekilde beyni ya da diğer beden işlevlerini etkileyen biyolojik yanıt ortaya çıkarıyorsa bir stresör oluşturabileceği görüşü ve psikososyal stresin öznel doğası nedeniyle, öz bildirim ölçekleriyle toplanan verilere dayalı araştırmaların psikososyal stres ve psikoz arasındaki ilişkinin gücünü olduğundan az olarak gösteriyor olabileceği (1) bilgileri derlendiğinde stres ve stres yanıtını ölçmenin yaşam olayları ve çocukluk çağı travmaları yanında biyolojik bir belirteci olabileceği düşünülmüştür.

Şizofreni hastaları için Hipotalamo-Pitüiter-Adrenal (HPA) eksenini uyarıcılarının ve özellikle kortizolün beyin ve davranış üzerine olan etkileriyle ilgili kanıtlarına dayanarak ileri sürülen nöral diyatez stres modeli HPA ekseninin psikotik belirtilerle bağlantılı olan işlevsel olmayan nöral devrelerin bir ekspresyonu ile sonuçlanan olaylar kaskadını tetikleyebileceğini öne sürmektedir (1).

Çocukluktaki travmanın neden olduğu beyin anormalliklerinin yetişkinlikte de sürebileceği düşünülmektedir. Muhtemelen kortizol salıverici faktörün aşırı salgılanmasına bağlı olarak HPA ve otonom sinir sistemi hiperaktivitesi yetişkinlikteki psikopatolojik durumlara katkıda bulunabilecek çocukluktaki istismar deneyiminin devamlı bir sonucudur (3).

Psikotrop ilaçlarla yapılan araştırmalar antipsikotiklerin glukokortikoid düzeylerini etkiledikleri, mekanizmaları bilinmemekle birlikte genellikle kortizol salınımını azalttıkları yönündedir (1).

Paranoid şizofreni hastalarında sağlıklı kontrollere oranla yaşam olayları, çocukluk çağı travmaları daha fazla ya da etkileyici midir? Bazal kortizol düzeyleri daha yüksek midir? Yaşam olayları ve bazal kortizol düzeyleri hastalığın erken ve geç dönemlerinde farklılık göstermekte midir? Yakın dönemde gerçekleşmiş yaşam olaylarının ya da çocuklukta yaşanmış travmatik yaşantıların doğrudan ya da dolaylı etkisi ile ortaya çıkan stres psikotik bozukluğun alevlenmesi için bir tetikleyici midir ve psikotik belirtilerin şiddetini etkilemekte midir? Paranoid şizofreni hastalarında yaşam olayları ve çocukluk çağı travmaları daha fazla ya da etkileyici olanlarda bazal kortizol düzeyleri yükselmiş midir? Stres etkisinin öznel algılanması ve tanımlanması yanında kortizolün biyolojik bir belirteç olarak rolü denenebilir mi? Paranoid şizofreni hastalarında hastaneye yatarak tedavi sonrası psikotik belirtilerin şiddetindeki değişimle kortizol düzeylerindeki değişim arasında bir ilişki var mıdır? Bu soruların olumlu ya da olumsuz yanıtlanmasıyla psikotik bozuklukların anlaşılmasında alçak gönüllü bir adım daha atılacağı, bu bilgilerin hastalarımızın tedavisine küçük de olsa bir katkısı olacağı umudu çalışmanın enerjisini oluşturmaktadır.

Bu araştırmada 0-5 yıllık, 6-10 yıllık paranoid şizofreni hastalarında ve sağlıklı gönüllülerde stres ve stres yanıtına yol açtığı bilinen kortizol düzeyi, yaşam olayları ve çocukluk çağı travmaları karşılaştırılmış; paranoid şizofreni hastalarında yaşam olayları ve çocukluk çağı travmalarının hastalığın alevlenmesiyle ve bazal kortizol düzeyleriyle ilişkisi; kortizol, yaşam olayları ve çocukluk çağı travmalarının psikotik belirtilerin şiddetiyle ilişkisi; hastaların hastaneye yatış ve çıkış değerlendirmelerinde psikotik belirtilerindeki değişimle kortizol düzeylerindeki değişimin ilişkisi araştırılmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Şizofreni

#### 2.1.1. Şizofreni Tanımı

Şizofreni davranışın bilişsel, duygusal (*emotional*), algısal ve diğer yönlerini kapsayan, değişkenlik gösteren, derinden yıkıcı psikopatolojik etkileri olan klinik bir sendromdur. Görünümü ve gidişi hastadan hastaya ve zamanla değişkenlik gösterir, hastalığın etkisi her zaman ağırdır ve çoğunlukla uzun sürelidir (4).

#### 2.1.2 Şizofreni Tarihçesi

Şizofreni ile ilgili olarak Yunanlı hekimler milattan önce 1. ve 2. yüzyıllarda kötülük görme ve büyüklük sanrılarını, kişilik organizasyonunu ve bilişsel işlevlerdeki bozulmayı tanımlamışlardır (4, 5).

Sanrılar ve paranoya dahil olmak üzere psikotik hastalığın belirtilerini 1563’de ilk tanımlayan psikiyatr Johann Wyer, 1672’de erken erişkinlikte bazı kişilerde işlevsellikte bozulmayla şizofreniyi tanımlayan ise nöroanatomist Thomas Willis’tir (5, 6).

1860 yılında Fransız psikiyatr Benedict A. Morel “*Traite des Maladies Mentales*” adlı yapıtında 14 yaşında entelektüel fonksiyonları hızla yıkılmış bir erkek çocukta hastalığı ayrıntılı incelemiş ve ‘*démence précoce*’ terimini kullanmıştır. Alman psikiyatr Emil Kraepelin bu terimi latinceye çevirmiş, kognitif bir süreç olan bunama ve erken başlangıçla karakterize olan erken bunamayı (*dementia precox*) tanımlamıştır. Kraepelin kapsamlı hastalık tanımını ilk yapan psikiyatrdır. Yıkım gösterip göstermemesine göre erken bunamayı manik depresif psikozdan ayırmış ve erken bunama adını verdiği tabloyu paranoid tip , hebefrenik tip ve katatonik tip olarak sınıflandırmıştır (5, 6, 7).

1911 yılında Eugen Bleuler görüşlerini yayınlayarak hastalık için ‘akıl yırılması’ anlamına gelen şizofreni teriminin kullanılmasını önermiştir. Bleuler şizofreni belirtilerini birincil ve ikincil olarak ikiye ayırmıştır. Birincil belirtiler baş harfi A ile başlayan dört zihinsel işlevdir. *Association* (çağırışım), *Affection* (duygulanım), *Autism* (otizm) ve *Ambivalence* (çift değerlilik). Bunlara kısaca 4A belirtileri denir. Delirler ve varsanılar ise ikinci sıra belirtiler olarak tanımlanmıştır. Bleuler şizofre-

ninin temelinde disosiyatif bir sürecin yattığını, değişik görünümlere karşın hastalar-  
daki etiyolojik ve fizyopatolojik büyük benzerlikler nedeniyle şizofreninin tek bir  
hastalık olduğunu söylemiştir (4, 8, 9).

Kurt Schneider şizofreni için patognomik olarak kabul edilen birincil sıra  
belirtileri 1930'larda tanımlamıştır. Yorum yapan, emir veren, kendi aralarında ko-  
nuşan sesler şeklinde işitsel varsanılar, somatik varsanılar, düşünce okunması, dü-  
şünce yayınlanması, düşünce sokulması, düşünce ve hareketlerin dışarıdan kontrol  
edilmesi gibi yaşantıların o zaman sadece şizofrenide görüldüğü vurgulanmış ancak  
daha sonra yapılan çalışmalarda Schneiderian belirtilerin psikoaktif maddelerin ve  
genel tıbbi bir durumun neden olduğu psikotik bozukluklarda ya da psikotik özellikli  
duygudurum bozukluklarında da görülebildiği gösterilmiştir (5, 10, 11).

Şizofreninin tek bir hastalık değil de heterojen bir grup olduğu konusunda  
düşünce birliği vardır ancak homojen alt grupların tanımlanmasında ortak bir yakla-  
şım yoktur. Şizofreninin alt gruplarını tanımlayan yaklaşımlar hastalığın farklı pato-  
fizyolojik süreçlerinin olduğundan yola çıkmıştır. Crow, şizofreni hastalarını pozitif  
ve negatif belirtilerine göre Tip I ve Tip II sendrom olarak iki şekilde sınıflandırmış-  
tır (12). Andreasen ise şizofreni hastalarını pozitif, negatif ve karma gruplar olarak  
üç gruba ayırmıştır (13).

Ortaya çıkışı 1853'e dayanan ve Dünya Sağlık Örgütü'nün 1948'deki kuru-  
luşundan sonra her on yılda bir gözden geçirilen International Classification of Dise-  
ase, Uluslararası Hastalık Sınıflamasının (ICD) 1992'de kullanıma geçen versiyonu  
ICD-10 şizofreni tanı kriterlerinde, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Di-  
sorders, Mental Bozukluklar Tanısal ve Sayımsal El Kitabından (DSM-IV) farklı  
olarak Schneiderian belirtilere yer verilmekte, tedavi olsun olmasın kriterlerden iste-  
nen sayıda olanların karşılandığı bir aylık süre aranmakta, şizofreni belirtileri daha  
önce ortaya çıktıysa depresif veya manik dönemde olan hasta hala şizofreni tanısı  
alabilmekte, işlevsellikte bozulma aranmamakta ve alt tipler arasında basit şizofreni  
de yer almaktadır (14).

Amerikan Psikiyatri Birliği'nin 1952'de yayımlanan ilk sınıflama sistemi  
büyük ölçüde Adolf Meyer'in görüşlerinden etkilenmiştir. DSM-I'deki şizofrenik  
reaksiyon kavramı Meyer'in, yatkın bireylerde yaşam olaylarının tabloyu tetikleyebi-  
leceği yaklaşımının ürünüydü. 1968'de yayımlanan DSM-II'de şizofreni, temel soru-

nun düşünce ve davranış alanlarında olduğu bir hastalık olarak tanımlanmıştı. 1980'de yayımlanan DSM-III'de şizofreninin net olarak anlaşılabilmesi için geçerliliği düşük güvenilirliği yüksek bir tanımlamanın yapılması gerektiği benimsenmişti. Şizofreni tanısı için kriterler son olarak 1994'de yayımlanan DSM-IV'de belirlenmiştir (15, 16, 17).

### 2.1.3. Şizofreni Tanısı

#### DSM-IV tanı kriterleri:

A. Özgül belirtiler: Bir aylık bir dönem boyunca (başarıyla tedavi edilmişse daha kısa bir süre), bu sürenin önemli bir kesiminde aşağıdakilerden ikisinin (ya da daha fazlasının) bulunması:

- (1) sanrılar
- (2) varsanılar
- (3) dağınık (*dezorganize*) konuşma
- (4) ileri derecede dağınık ya da katatonik davranış
- (5) negatif belirtiler, yani duygusal donukluk (tekdüzelik), aloji (konuşamazlık) ya da irade yetersizliği (*avolution*)

\* Sanrılar tuhaf, garip (*bizar*) ise ya da varsanılar kişinin davranış ya da düşünceleri üzerine sürekli yorum yapmakta olan seslerden veya iki ya da daha fazla sesin kendi aralarında konuşmasından oluşuyorsa A tanı ölçütünden sadece bir belirtinin bulunması yeterlidir.

B. Toplumsal/mesleki işlev bozukluğu: İş, kişilerarası ilişkiler ya da kendine bakım gibi önemli işlevsellik alanlarından bir ya da birden fazlası, bu bozukluğun başlangıcından beri geçen sürenin önemli bir kesiminde, bu bozukluğun başlangıcından önce erişilen düzeyin belirgin olarak altında kalmıştır (başlangıcı çocukluk ya da ergenlik dönemine uzanıyorsa, kişilerarası ilişkilerde, eğitimle ilgili ya da mesleki başarıda beklenen düzeye erişilememiştir).

C. Süre: Bu bozukluğun süregiden belirtileri en az altı ay süreyle kalıcı olur. Bu altı aylık süre, en az bir ay süreyle (başarıyla tedavi edilmişse daha kısa bir süre) A tanı ölçütünü karşılayan belirtileri kapsamalıdır; hastalık ön dönemi (prodromal) ya da kalıntı (rezidüel) belirtilerin bulunduğu dönemleri kapsayabilir.

D. Şizoaffektif bozukluğun ve duygudurum bozukluğunun dışlanması: Şizoaffektif bozukluk ve psikotik özellikler gösteren duygudurum bozukluğu dışlanmıştır, çünkü ya (1) aktif-evre belirtileri ile birlikte aynı zamanda major depresif, manik ya da mikst epizodlar ortaya çıkmamıştır ya da (2) aktif-evre belirtileri sırasında duygudurum epizodları ortaya çıkmışsa bile bunların toplam süresi aktif ve kalıntı dönemlerin süresine göre daha kısa olmuştur.

E. Madde kullanımının/genel tıbbi durumun dışlanması: Bu bozukluk bir maddenin (örn. kötüye kullanılabilen bir ilaç, tedavi için kullanılan bir ilaç) doğrudan fizyolojik etkilerine ya da genel tıbbi bir duruma bağlı olarak ortaya çıkmamıştır.

F. Bir yaygın gelişimsel bozuklukla olan ilişkisi: Otistik bozukluk ya da diğer bir yaygın gelişimsel bozukluk öyküsü varsa, ancak en az bir ay süreyle (başarıyla tedavi edilmişse daha kısa bir süre) belirgin sanrı ya da varsanılar da varsa şizofreni ek tanısı konabilir.

### **Şizofreni Alt Tipleri**

DSM-IV'e göre şizofreninin beş alt tipi vardır. Değerlendirme sırasında önde gelen belirtilerle tanımlanırlar.

#### **1. Paranoid tip (Aşağıdaki tanı ölçütlerinin karşılandığı şizofreni tipi)**

A. Bir ya da birden fazla sanrı ya da sıklıkla işitme varsanılarının olması.

B. Şunlardan hiçbirinin bulunmaması: Dağınık konuşma, dağınık ya da katatonik davranış, donuk ya da uygunsuz duygulanım.

#### **2. Dağınık tip (Aşağıdaki tanı ölçütlerinin karşılandığı şizofreni tipi):**

A. Aşağıdakilerin hepsi belirgindir:

(1) Dağınık konuşma

(2) Dağınık davranış

(3) Donuk ya da uygunsuz duygulanım

B. Katatonik Tip için tanı ölçütlerini karşılamamaktadır.

**3. Katatonik tip (Aşağıdakilerden en az ikisinin klinik görünümüne egemen olduğu şizofreni tipi):**

(1) Katalepsi (balmumu esnekliği de içinde olmak üzere) ya da stupor ile belirlendiği üzere motor hareketsizlik

(2) Aşırı motor aktivite (açıkça amaçsız ve dış uyaranlardan etkilenmeyen)

(3) Aşırı negativizm (hareket ettirmeye yönelik tüm yönermelere açıkça amaçsız bir direnç gösterme ya da hareket ettirmeye yönelik girişimlere karşı katı (rigid) postürü sürdürme) ya da mutizm

(4) Postür alma (istemli olarak uygunsuz ya da garip postürler alma), basmakalıp hareketler, belirgin mannerizmler ya da belirgin grimasın olması ile belirlendiği üzere istemli davranışlarda acayipliklerin olması

(5) Ekolali ya da ekopraksi

#### **4. Ayrım göstermeyen (farklılaşmamış, diferansiye olmamış) tip**

A Tanı ölçütünün karşılandığı belirtilerin olduğu şizofreni tipi, ancak bu tanı ölçütleri paranoid, dezorganize ya da katatonik tipin tanı ölçütlerini karşılamamaktadır.

#### **5. Kalıntı tip (Aşağıdaki tanı ölçütlerinin karşılandığı şizofreni tipi):**

A. Belirgin sanrılar, varsanılar, dezorganize konuşma ve ileri derecede dezorganize ya da katatonik davranışın olmaması.

B. Negatif belirtilerin ya da A Tanı Ölçütünde sıralanan iki ya da daha fazla belirtinin daha hafif biçiminin (örn. acayip inanışlar, olağandışı algısal yaşantılar) varlığı ile belirlendiği üzere bu bozukluğun sürdüğüne ilişkin kanıtlar vardır (16).

#### **2.1.4. Şizofreni Epidemiyolojisi**

Hastalığın dağılımı ve belirleyicilerinin epidemiyolojinin esası olduğu düşünülürse şizofreni için bu belirleyiciler genetik ve çevresel faktörlerdir (18).

Dünya Sağlık Örgütünün 1970'lerin ikinci yarısında başlattığı ve on ayrı merkezde yürüttüğü uluslararası epidemiyolojik araştırmasında şizofreninin tüm kültürlerde ve coğrafi bölgelerde görülebilen evrensel bir hastalık olduğu gösterilmiştir (19).

1965 ve 2001 arasında yapılan tüm araştırmaların yani 33 ülkede gerçekleştirilen 55 araştırmanın gözden geçirildiği bir meta-analizde ortalama sıklık hızı

15.2/100.000/yıl olarak bulunmuştur (20). Ortalama nokta yaygınlığının da 456/100.000 olduğu tahmin edilebilir (21).

Şizofreni kronik bir hastalık olduğu için sıklığı, yaşam boyu yaygınlığından belirgin olarak düşüktür. Şizofreninin yaşam boyu yaygınlığının %0.5 ile %1 arasında değiştiği; insidans hızının yılda 1/10.000 olduğu öngörülmektedir (22).

Şizofreni kadınlarda ve erkeklerde eşit oranlarda görülmektedir. Hastalığın başlangıç yaşı erkeklerde 15-25 yaşları arası iken, kadınlarda 25-35 yaşları arasındadır. Hastalığın on yaşından önce ve 60 yaşından sonra başlaması nadirdir (23).

### 2.1.5. Şizofreni Etiyolojisi

#### Genetik Etmenler

Şizofrenide genetik yatkınlıkla ilgili en önemli bilgiler aile, evlat edinme, ikiz ve moleküler genetik çalışmalarından gelmektedir. Ailede etkilenmiş birey sayısının artmasıyla ve akrabalığın yakınlığıyla şizofreni gelişme riski artmaktadır. Evlat edime araştırmalarında şizofreni tanısı koyulmuş kişilerin evlat edinilmiş çocukları ile şizofreni tanısı olmayan kişilerin evlat edinilmiş çocukları karşılaştırıldığında şizofreni tanılı kişilerin sağlıklı ailelerin yanında yetişen çocuklarında şizofreninin daha sık bulunduğu görülmüştür (24, 25, 26). Şizofrenisi olan ve evlat edinilen çocukların biyolojik anne babaları için de benzer sonuçlar elde edilmiştir. Buna karşın evlat edinen ebeveynlerde sonradan şizofreni ortaya çıkmasının evlat edinilen çocuklarda şizofreni ortaya çıkma olasılığını arttırmadığı bulunmuştur. Değişik ülkelerde yapılan ikiz çalışmalarında tek yumurta ikizlerinde eş hastalanma oranı çift yumurta ikizlerinden çok yüksek bulunmuştur (11).

Şizofreniyle ilgili çok sayıda gen bildirilmiştir. Geniş örneklemelerin kullanıldığı bağlantı analizi haritalama çalışmaları şizofreni ile *disbindin*, *nörogulin-1*, G-protein 4 sinyalizasyon düzenleyicisi, G72 ve G30, DISC 1, katekol-O-metiltransferaz, 5hidroksitriptamin2A (5HT2A) reseptörü, dopamin (DA) D3 reseptör gen bölgeleri arasında ilişki bulunduğunu göstermiş, genom tarama çalışmalarında 1q, 2q, 5q, 6p, 8p, 10p, 13q, 15q, 18q, 22q kromozomlarında şizofreni aday bölgelerinin bulunduğu dair kanıtlar elde edilmiştir (27).

Kısmi etkileri olan çok sayıda yatkınlık geni olduğu bunların çevresel etmenlerle birlikte hastalığı başlattığı düşünülmektedir. Genotip-çevre ilişkisi çevre-

sel etmenlere olan duyarlılığın genler tarafından belirlenmesi ve gen ekspresyonunun çevre tarafından kontrol edilmesi şeklinde ortaya çıkmaktadır (26).

### **Çevresel Etmenler**

#### **Pre-Perinatal Etmenler ve Doğum Komplikasyonları**

Gebelik komplikasyonlarından kanama, preeklampsi, diyabet ve Rhesus factor (Rh) uyuşmazlığı, anormal fetal gelişim, düşük doğum ağırlığı, baş çevresi küçüklüğü, konjenital malformasyonlar, doğum komplikasyonlarından asfiksi, atonik uterus, erken membran rüptürü ve acil sezaryenin şizofreniyle ilişkili olduğu bilinmektedir (28, 29).

Finlandiya’da yapılan bir doğum kohortu çalışmasında yenidoğan döneminde neonatal konvülziyonlar, düşük APGAR [Appearance (cilt rengi), Pulse (kalp atımı), Grimace (reflex irritability, uyarana yanıt), Activity (muscle tone, kas tonusu), Respiration (soluk alma)] skoru, asfiksi, intraventriküler hemoraji ve anormal nörolojik belirtilerin şizofreni riskini yedi kat arttırdığı, erken bebeklikte santral sinir sistemi enfeksiyonu geçirmenin riski beş kat arttırdığı saptanmıştır (25).

1940 yılındaki Nazi işgali sırasında Hollanda’da anne karnında olanlarda ömürboyu şizofreni riskinde iki kat artış olduğu, etkinin en fazla ilk trimestrda olduğu ve giderek azaldığı gösterilmiştir (30).

Bir doğum kohortu çalışmasında ilk trimestrda serolojik olarak influenza etkisi saptananlarda şizofreni ve şizofreni spektrum bozuklukları riski yedi kat, ikinci trimestrda influenza etkisinde kalanlarda üç kat artmış olarak bildirilmiştir (31).

#### **Toplumsal risk faktörleri**

Şizofreni etiyolojisinde sosyoekonomik düzey, aile yapıları, kültürel etmenler, etnik özellikler, sınıfsal konum gibi pek çok etken tartışılmaktadır. Yaşam olayı olmaları ya da yaşam olaylarını içermeleri dolayısıyla aşağıdaki başlıklar daha ayrıntılı anlatılmıştır.

#### **Kentsel Çevre**

Kentte doğmak ve yaşamakla ilgili şizofreninin gelişimini belirlediği düşünüldükçe çalışılan değişkenler, obstetrik komplikasyonlar, kalabalık, kişiye ait

enfeksiyonlar, toksinler, toprak ve havadaki yüksek kurşun oranları, beslenme alışkanlıkları, düşük sosyoekonomik düzey ve zayıf toplumsal destektir (32, 33, 34).

Kentleşme ile ilgili hangi değişkenin şizofreni sıklığı ile ilişkili olduğu henüz bilinmemektedir ancak yakın zamanlı doğum kohortu çalışmalarında kentsel çevrenin etki büyüklüğünün artması bu değişkenin zaman içinde artan bir etkisi olduğunu göstermektedir (33).

Şizofreni yaygınlığını araştıran on araştırmanın incelendiği bir gözden geçirmede kentte yaşayanlarda kırsal alanda yaşayanlara göre şizofreninin yaklaşık iki kat daha fazla olduğu, psikotik belirti ya da yaşantıların da daha fazla görüldüğü belirtilmiştir. Kentleşmenin ortaya çıkardığı riske bireyin maruz kaldığı zaman da önemlidir. Doğum öncesi, doğumun hemen sonrasında (34), çocukluk ve ergenlik döneminde kentsel çevre koşullarına maruz kalmanın şizofreni için yüksek riskle ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar vardır (34, 35).

1997-1999 yılları arasında İsveç'te hastaneye yatan tüm psikozların incelendiği (36), Danimarka'da 1.89 milyon kişinin doğum yerleri ve büyüme döneminde yaşadıkları yere göre şizofreni riski açısından incelendikleri (35) çalışmalarda nüfus yoğunluğunun en fazla olduğu yerlerde şizofreni riskinin arttığı gösterilmiştir.

### **Göç**

Göçmenlerde, Hollanda'da yaşayan Surinamlılarda ve Faslılarda, İngiltere'de yaşayan Karayip kökenli Afrikalılarda, İsveç'te yaşayan Doğu Afrikalılarda şizofreninin, terk ettikleri ve yerleştikleri yerde yaşayanlarla karşılaştırıldığında yüksek olduğunu gösteren çalışmalar vardır (37, 38, 39).

1977-2003 yılları arasındaki toplum temelli sıklık çalışmalarının incelendiği bir meta analizde ilk kuşak göçmenlerde şizofreni için göreceli riskin 2.7, ikinci kuşak göçmenlerde göreceli riskin 4.5 olduğu bildirilmiş. Cantor-Graae ve Selten toplumsal dışlanmışlık, ayrımcılık ve izolasyonun yarattığı kronik zorlanmayı 'sosyal yenilgi' hipotezi olarak tarif etmişlerdir. Bu zorlanmanın dopamin duyarlılaşmasına neden olarak psikotik belirtilerin ortaya çıkmasına neden olduğu öne sürülmüştür (40).

Şizofreni fizyopatolojisini yaratan etiyolojik süreç ya da süreçler tam olarak bilinmemektedir. Biyolojik, sosyal ve psikolojik etmenleri içeren çok faktörlü bir model daha akla yatkın görünmektedir (41).

## **Şizofreni Etiyolojisi ile İlgili Teoriler**

### **Nörokimyasal Model**

#### **Dopamin**

Şizofrenide en popüler hipotez dopaminerjik etkinlikte artış olduğunu iddia eden dopamin hipotezidir. Dopamin sistemi üzerinden etki eden kokain, amfetamin, levaodopa, metilfenidat gibi ajanların paranoid psikotik tabloları neden olması, şizofreni hastalarında düşünce bozukluğunu arttırması, antipsikotik ilaçların etkinliğinin D2 reseptör blokajı ile ilişkili olması, hipotezi oluşturur. Dopaminerjik sistem mezolimbik sistem, mezokortikal sistem, nigrostriatal sistem ve tuberoinfundibuler sistem olmak üzere dört nöronal sistemden oluşmaktadır. Antipsikotik ilaçların etkileri ile klasik dopamin hipotezi gözden geçirilmiş ve subkortikal yapılarda aşırı dopamin etkinliği, prefrontal kortikal yapılarda azalmış dopamin etkinliği olduğu, subkortikal mezolimbik dopamin yollarındaki aşırı etkinliğin pozitif belirtilere, mezokortikal dopamin yollarının etkinliğindeki azalmanın ise negatif belirtilere ve bilişsel işlevlerde bozulmaya neden olduğu söylenmiştir (4, 42, 43).

#### **Serotonin**

D-Liserjik Asid Dietilamid (LSD) gibi serotonerjik halüsinogenlerin şizofrenidekine benzer algı sapmalarına, varsanılara, yapısal düşünce bozukluğuna yol açması ve ikinci kuşak antipsikotik ilaçların serotonin reseptörleri üzerine olan etkileri serotoninin şizofrenide etkilenen sistemlerden biri olduğunu göstermektedir. Serotonin beyin sapında substansia nigradan gelen dopaminerjik nöronların ateşlenmesini, korteks ve striatuma ise dopaminin sinaptik aralığa salınımını engeller. Şizofreni hastalarında kortekste serotonin 5HT<sub>2A</sub> reseptör sayısında azalma, 5HT<sub>1A</sub> reseptör sayısında artma, frontal ve anterior singulat bölgelerde serotonin geri alım bölgelerinde artma olduğu bulunmuştur (4, 26).

## **Noradrenalin**

Şizofreni hastalarının bir kısmında beyinde ve beyin omurilik sıvısında noradrenalinin arttığı ve bu yolla dopaminerjik aktivitenin arttığı bildirilmiştir. Paranoid belirtilerin baskın olduğu hastalarda beyin omurilik sıvısı ve plazma noradrenalininde artma olduğunu bildiren yayınlar vardır (11).

## **Glutamat**

Beyindeki ana uyarıcı nörotransmitterdir. Glutamat reseptörü N-metil D-aspartik asid'i (NMDA) bloke ederek etki gösteren glutamat antagonisti fensiklidinin şizofreniye benzer bir sendrom ortaya çıkarmasından hareketle etiyolojide rolü olduğu düşünülmüştür. Frontal kortikal alanlarda glutamat reseptörlerinde artış, prefrontal ve hipokampal bölgelerde glutamat etkinliğinde azalma, geri alımında artış ve kortikal bağlantı yollarında NMDA reseptör işlevlerinde azalma sonucu ortaya çıkan azalmış glutamaterjik aktivitenin şizofreni oluşumunda etkili olabileceği düşünülmektedir (4, 26).

## **GABA**

Beyindeki ana inhibitör nörotransmitterdir. Kortikal  $\gamma$ -Aminobütirik asiderjik (GABA) nöronlarda azalma, prefrontal kortekste GABA-A reseptör yoğunluğunda artma, hipokampusta GABA geri alım bölgelerinde azalma ve GABA sentezinden sorumlu olan glutamik asit dekarboksilaz enziminin mesajcı ribonükleik asidinde (mRNA) azalma şizofreni ile ilgili bulgulardır. İnhibitör GABA' erjik nöron azalmasının dopaminerjik ve noradrenerjik nöronlarda hiperaktiviteye yol açtığı düşünülmektedir (4).

## **Nörogelişimsel Model**

Modele göre erken beyin gelişimindeki anormallikler ileride klinik belirtilerin ortaya çıkma riskini arttırmaktadır. Etiyolojik olarak doğum komplikasyonlarının ve in utero viral enfeksiyonlara maruz kalmanın şizofreni riskini artırması, fenotipik olarak minör fiziksel anormalliklerin, premorbid nörolojik ve nöropsikolojik anormalliklerin şizofreni hastalarında daha fazla görülmesi, hayvan modellerinde neonatal temporal lob lezyonlarının erişkinlikte şizofreninin özelliklerini taklit eden

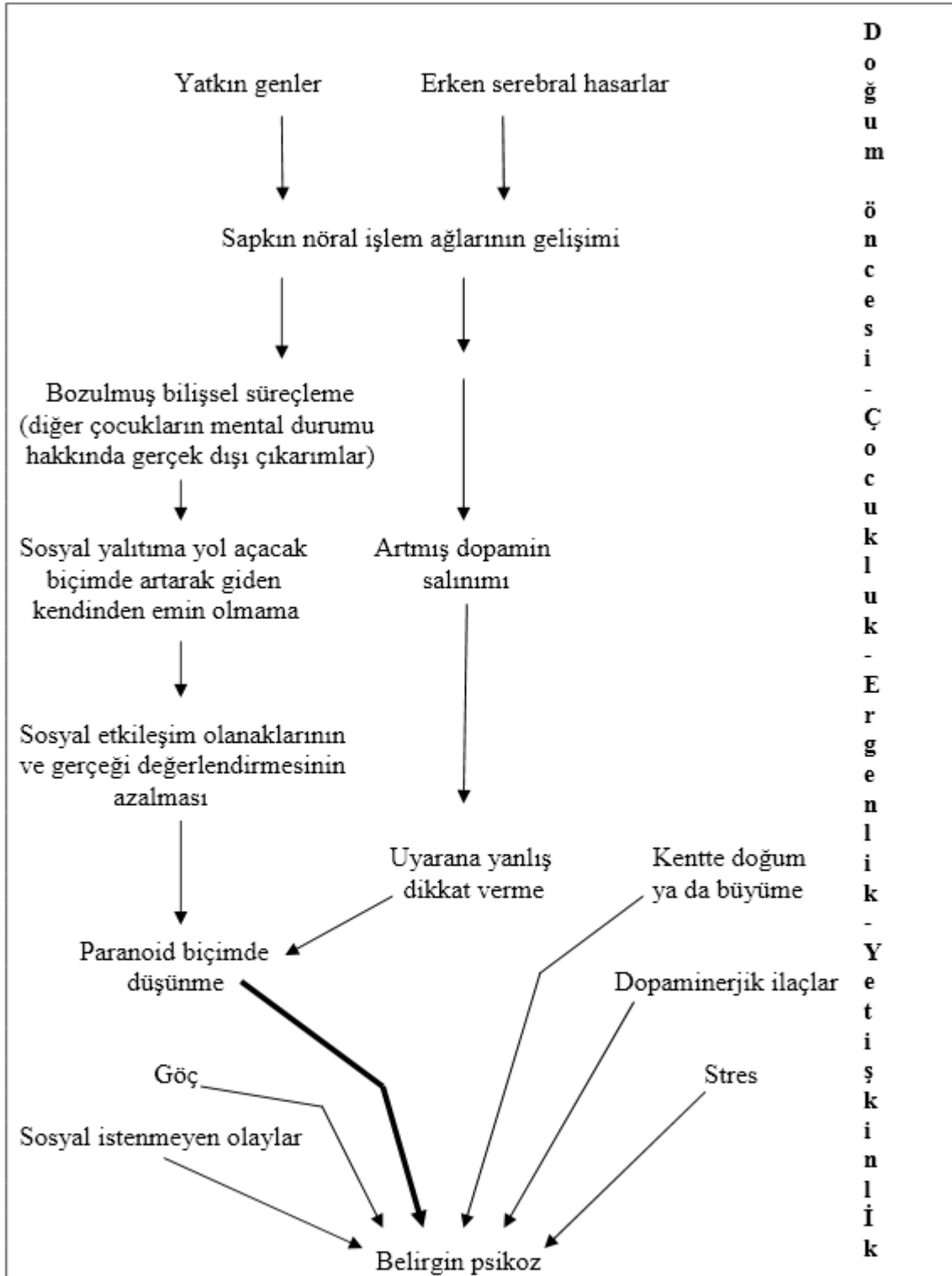
davranışsal sonuçlarının olması, nörodejeneratif modeli çürütür şekilde beyinde gliozisin saptanmaması, yapısal beyin değişiklikleri ve entellektüel işlev bozukluğunun hastalığın başlangıcında var olması ve ilerlememesi, postmortem çalışmalarda yetersizlik saptanan kortikal nöron göçünün gebeliğin ikinci trimestrında gerçekleşmesi nörogelişimsel modeli desteklemektedir. Klinik belirtilerin ergenlik, genç erişkinliğe kadar ortaya çıkmaması ya erken lezyonun hazırladığı zeminde hastalık başlangıcı öncesi yeni bir nörogelişimsel anormalliğin ortaya çıkmasıyla ya da gelişim sürecindeki olaylar veya artan işlevsel talepler nedeniyle daha önceki bir lezyonun açığa çıkması ile açıklanmaktadır (44).

### **Nörodejeneratif Model**

Model şizofreni gelişiminde nörodejeneratif süreçlerin rol oynadığını ileri sürer. Hastaların önemli bir kısmında hastalık başladıktan sonra klinik olarak kötüleşme görülmesi, negatif belirtilerin yeni hastalarda nadir ve hafifken kronik hastalarda daha ön planda ve ağır olması, aktif psikotik belirtilerin süresi ve psikotik atak sayısının klinik bozulma ile ilişkili olması, tedavi görmemiş hastalarda bilişsel kayıpların daha fazla olmasından yola çıkarak dejeneratif sürecin varlığı ve antipsikotik ilaçlarla düzeldiğinin düşünülmesi, bazı Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) ve Manyetik Rezonans Spektroskopisi (MRS) çalışmalarında anatomik ve nörokimyasal değişikliklerin ilerleyici olduğunun gösterilmesi nörodejeneratif modeli desteklemektedir. Klinik bozulmanın ilk beş yıl içinde belirgin olduğu, klasik nörodejeneratif hastalıklarda olduğu gibi süregelen ve lineer bir gidiş göstermediği ve bir süre sonra dengeye ulaştığı iddia edilmiştir. Modelin aleyhine olan en önemli bulgu ise şizofreni hastalarının beyinlerinde dejenerasyonun ifadesi olan gliozisin görülmemesidir (26, 44).

### **Stres Yatkınlık Kuramı**

Son 40 yıldır temel kavramsal çerçeve olarak yaygınlaşmıştır. Biyolojik, psikososyal ve çevresel etmenlerin karşılıklı etkileşimini içeren bir modeldir. Özel yatkınlığı (diyatez) olan bir kişide stresli çevresel etmenlerin şizofreni belirtilerinin gelişmesine yol açtığını savunmaktadır. Yatkınlık veya stres biyolojik, çevresel veya her ikisi birden olabilir (45). Stres deneyimi ve psikotik belirtiler arasındaki olası aracı, kortizol üretimini sağlayan HPA eksenidir.



**Şekil 2.1.** Psikoz gelişim süreci ve psikoz temel risk etmenleri-Murray ve Bramon (47).

HPA eksenini aktivitesindeki değişimlerin ve kortizolün dopamin anormalliklerini alevlendirerek psikotik belirtileri arttırabileceği öne sürölmüştür (46).

### **Psikoanalitik Kuram**

Psikodinamik çerçeve içerisinde psikotik belirtiler erken intrapsişik ve kişiler arası deneyimlere ikincil olarak ortaya çıkmaktadır.

Şizofreni primer narsisizm dönemini sağlıklı olarak aşamamış bireyin çevreyle yaşadığı çatışma ve engellenmelere (*frustration*) verdiği gerileme (*regression*) yanıtıdır. Şizofrenik regresyon bireyin dış dünyadaki nesnelerden ve onların kendi iç dünyasındaki temsilcilerinden libidinal enerjisini çekerek gelişiminin otoerotik erken dönemine gerilemesidir (sekonder narsisizm). Hezeyan ve halüsinasyonlar ise libidonun dış nesnelere ve gerçekliğe tekrar ulaşabilme çabasının ürünüdür (11, 48).

### **2. .1.6. Şizofrenide Gidiş ve Sonlanım**

Hastalığın gidiş hastalık öncesi, hastalık başlangıcı, orta ve geç dönem olarak dört ana döneme ayrılabilir Hastalığın gidişinde genelde alevlenmeler ve remisyonlarla olur. Açık pozitif psikotik belirtilerden önce davranış bozuklukları, sosyal geri çekilme, duygusal yantıda azalma, içe dönük, şüpheli, dürtüsel davranışlar, dikkatte azalma, gelişimsel dönüm noktalarında gecikme gibi örtük belirtiler görölebilir. İlk atak hastalar üzerinde yapılan çalışmalar psikozun başlangıcının tanı ve tedaviden yaklaşık iki yıl önce olduğunu, negatif belirtilerin başlangıcının ise daha da erken olabileceğini göstermektedir. Sinsi hastalık başlangıcı kötü prognoz işaretidir. Hastalığın ilk beş, on yılı genellikle pozitif psikotik belirtilerin alevlenmesi, hastanın ataklar arası belirtisiz ya da aktif olarak psikotik durumda kalması ile karakterizedir. Sonrasında belirtilerin durulduğu ve alevlenme sayısının azaldığı bir plato dönemi gelir (4). Hastalığın başlangıcından beş yıl sonrasında hastanın mevcut durumunun bir ölçüde stabil hale geldiği söylenebilir (49). Hastalığın geç döneminde pozitif psikotik belirtilerin yoğunluğunda yaşla birlikte azalma görölür ancak yıllar süren işlev bozukluğunun etkileri nadiren düzelir. Antipsikotiklerin profilaktik kullanımının relaps oranını yarıdan fazla azalttığına dair kanıtlar vardır. Ölüm oranı şizofreni hastalarında genel nüfusa göre iki kat yüksektir. Hastalarda ortalama yaşam süresi on yıl

kadar kısalmıştır. Şizofreni hastalarında en önemli ölüm nedenleri intihar, kazalar ve diğer hastalıklardır (4).

#### 2.1.7. Şizofreni Tedavisi

Şizofrenide ilaç tedavisi tedavinin en önemli bileşenidir. Antipsikotikler birinci kuşak (klasik, tipik) ve ikinci kuşak (atipik) antipsikotikler olarak ikiye ayrılır. Tedavi akut dönem ve sürdürüm tedavisi olarak planlanır.

Yakın zamanlı başlangıcı olan hastalarda Elektro Konvülsif Terapi'nin (EKT) en az bir antipsikotik kadar etkili ve psikoterapilerden daha yararlı olduğu gösterilmiş ancak aynı sonuç kronik hastalar için gösterilememiştir. EKT'nin şizofrenideki rolü kısıtlıdır. Önce antipsikotik ilaçlar denenmeli, EKT tedavisi yapılan hastalarda ilaç tedavisine devam edilmelidir (50).

Psikodinamik yaklaşımli psikoterapi, belirtilerin psikolojik kökenini açıklamaya dayanan ve psikolojik sorunları çözmeye yardımcı olmayı hedefleyen bir yaklaşımdır.

Destekleyici psikoterapi, hastanın şimdiki yaşamına odaklanır ve hastanın gerçekliği daha açıkça tanımlamasına yardımcı olmayı ve pratik sorunları çözmeyi amaçlar.

Bilişsel davranışçı yönelimli psikoterapi, hastanın deneyimlerini anlama ve olağanlaştırma çabası ile hastanın normal sayılan ile psikotik olduğu tahmin edilen deneyimleri arasındaki devamlılığı vurgulamaktadır.

Şizofreni tedavisinde ayrıca bireysel terapi, uyum terapisi, ilk atak psikoz için psikoterapi, grup psikoterapisi ve aileye yönelik girişimler kullanılmaktadır (51).

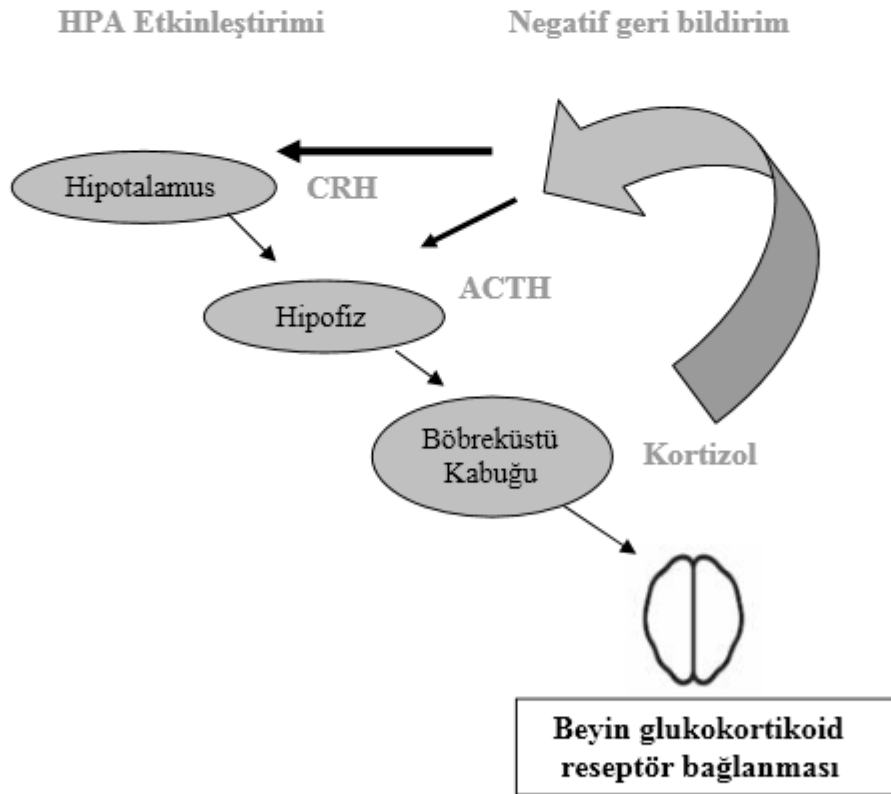
#### 2.2. Stres

Stres, uyaran (stresör) ve uyarana bireyin fizyolojik, davranışsal ve duygusal yanıtını içerir. Uyaran ve yanıtın karşılıklı etkileştiği süreç en iyi stres tepkisi süreci olarak ifade edilebilir. Bu süreç fizyolojik ya da psikososyal, hayali ya da beklenen gerginlikler tarafından tetiklenir (52). Stres organizmanın çevreye uyum sağlamak için ödemek zorunda olduğu bir bedeldir. Anksiyete gibi karmaşık bir kavram olduğundan basit yaklaşımlarla açıklanamaz (53). Warheit'e göre araştırmacı sayısı kadar stres tanımı vardır. Tanımlar üstünde görüş birliği yoktur ancak stresin psikolojik,

sosyal, kültürel veya bedensel etmenlerin organizmada oluşturduğu değişiklik olduğu konusunda ortaklaşmıştır (2).

Psikososyal stres etmenleri, Amerikan Psikiyatri Birliği'nin resmi tanı sınıflaması olan DSM'nin 1980'deki üçüncü baskısında beş eksenli tanı sisteminin dördüncüsü olarak kabul edilmiştir. DSM-IV'de ise dördüncü eksenin başlığı psikososyal ve çevresel sorunlar olarak değiştirilmiştir (15, 16).

Bazı araştırmacılara göre bir deneyim, yalnızca merkezi sinir sisteminde kaydedildiğini gösteren şekilde beyni ya da diğer beden işlevlerini etkileyen biyolojik yanıt ortaya çıkarıyorsa bir stresör oluşturmaktadır ve psikososyal stresin öznel doğası nedeniyle, standardize denek ve öz bildirim ölçekleriyle toplanan verilere dayalı araştırmalar psikososyal stres ve psikoz arasındaki ilişkinin gücünü olduğundan az olarak gösteriyor olabilir (1).



**Şekil 2.2.** Hipotalamus-Hipofiz-Böbreküstü Bezi ekseninde kortizol salınımı- Walker E ve ark. (1).

Stres yanıtında beyin ana merkezdir ve bu yanıt serebral korteks, limbik sistem, talamus, hipotalamus, pitüiter bez ve retiküler aktive edici sistemin etkileşimiyle oluşur. Serebral korteks kognisyon, tetikte olma ve odaklanmış dikkatte rol alırken, limbik sistem stresin emosyonel bileşeninde rol alır. Talamus, duyuşal girdinin alınması ve dağıtılmasında önemli bir merkezdir. Hipotalamus ise endokrin ve otonomik sinir sistemi yanıtını koordine eder (54).

Genellikle stres zarar verici olarak tanımlanır ancak akut dönemde canlıyı “savaş veya kaç” yanıtıyla tehlikelerden korumaya yönelik bir tepki yaratır. Stresin kronik olduğu durumlardaysa beyin yapısal ve fonksiyonel adaptif plastisite göstermektedir (55). Akut dönemde glukokortikoid ve katekolaminlerin artması anıların güçlü duygularla birlikte oluşmasını sağlar, kronik olduğundaysa stres hormonları kognitif fonksiyonlarda bozulma ve hipokampus gibi beyin bölgelerinde değişime neden olabilmektedir (56, 57, 58).

İnsanın strese tepki sürecinin fizyolojik olarak bağlantılı iki aşamasının olduğu düşünülmektedir:

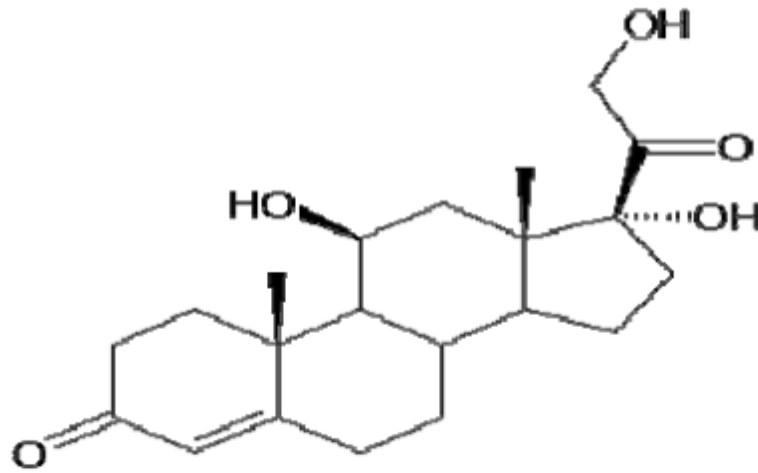
1. Nörotransmitter yanıtı: Otonomik sinir sisteminin sempatik kısmını regüle eden lokus seruleustaki noradrenerjik sistemin aktivasyonu
2. Endokrin yanıt: Hipotalamusta kortikotropin salgılatıcı faktörün (CRF) salınmasıyla başlayan HPA eksenin aktivasyonu (54).

### **2.3. Hipotalamo-Pitüiter-Adrenal Eksen**

İnsanların strese yanıt sisteminin merkezinde HPA eksen bulunmaktadır. Stres sistemi homeostazı sağlamak amacıyla stresörler karşısında uyum yapıcı yanıtları düzenler.

Stresle karşılaşma sonrasında dakikalar içinde hipotalamusun paraventriküler çekirdeğinde CRF sentezi artar. CRF portal vasküler sistem yoluyla hipofize taşınır, hipofizden adrenokortikotropik hormonun (ACTH) salınımını tetikler. ACTH sistemik dolaşım ile adrenal kortekse ulaşır ve steroid sentezini uyarır, bu yolla salınımı sağlanan kortizol organizmada strese yanıt sürecine katılır. Kortizol sistemik dolaşım da yeterli düzeye erişince hipotalamus ve hipofize negatif geri bildirim etkisi oluşturur, CRF ve ACTH'nin salınımını azaltır (60).





**Şekil 2.4.** Kortizol yapısı-Onat T ve ark. (60).

Kortizolün sentezi ve salgılanması, CRF'nin kontrolü altındaki ACTH tarafından düzenlenmektedir ve sirkadiyen bir siklusu takip eder, uyanmadan hemen önce en yüksek düzeyine ulaşır, gün içinde dalgalı bir seyir göstermekle birlikte kademeli olarak akşam saatlerine kadar düşüş gösterir, uyku sonrası ve gece yarısı en düşük düzeyine ulaşır, akşam saatleri ve gece dalgalanmanın en az olduğu zamanlardır. Hedef organda sentezlenip salıverilen kortizol ise CRF ve ACTH salıverilişini negatif geri beslenme ile inhibe etmektedir. Kortizolün plazma seviyesini salgılanma hızı, etkisizleştirme ve serbest kortizol salınımı belirler. Kortizolün salınımı yaklaşık olarak 15 miligram (mg)/gün civarındadır ve yarı ömrü yaklaşık 70-120 dakikadır (60, 61, 62).

Kortizol, spesifik olarak kan glikozunu arttırmaktadır. Hedef hücrelere difüzyonla giren kortizol, tip II reseptörler veya glukokortikoid reseptörleri adı verilen spesifik reseptörlere büyük bir ilgi ile bağlanmaktadır. Çekirdeğe taşınan bu kompleks, deoksiribonükleik asit (DNA) yapısındaki hormon yanıt elementi adı verilen özgün bir bölgeye bağlanarak gen transkripsiyonunu ve RNA sentezini etkilemektedir. Böylece özellikle glukoneogenezde ve amino asit metabolizmasında etkili olan anahtar konumundaki bir grup enzimin sentezini uyarmaktadır. Karaciğerde protein sentezini artıran kortizol, periferel dokularda proteinlerin amino asitlerine kadar yıkılmasını hızlandırmaktadır. Kortizolün aşırı salgılanması veya farmakolojik dozları, ekstremitelerde lipolizi uyarak hiperlipidemiye neden olmakta ve vücudun bazı

bölgelerinde özellikle yüz, beden ve boynun arka kısmında lipogeneze yol açabilmektedir. Kortizol vücutta suyun dağılımını ve atılımını, vazopressin salıverilmesini uyararak ve glomerüler filtrasyon hızını arttırarak etkilemektedir. Bu nedenle normal su ve elektrolit dengesinin devamlılığı için gereklidir.

Steroid yıkımı ve konjugasyonu karaciğerde olur. Metabolitlerinin %90'dan fazlası idrarla atılır. Kortizolün %1'i idrarla serbest halde değişmeden atılırken, diğer bölümü karaciğerde dönüşerek ve bunların %95'i yine karaciğerde konjugasyona uğradıktan sonra idrarla atılmaktadır (60, 61).

### **2.3.2. Bazal Kortizol Düzeyleri**

Beslenme, uyku, egzersiz bazal kortizol düzeylerinde ve diurnal ritimde geçici olarak değişiklik yaratabilmektedir. Gıda alımı ve egzersiz kortizolu yükseltmekte, uyku azaltmaktadır (62).

Prenatal olaylar gibi çevresel etmenler hippokampus yapısındaki glukokortikoid reseptör dansitesindeki değişikliklere bağlı olarak, HPA eksen tepkiselliğini arttırmak ve hippokampus hacmini azaltmak gibi HPA eksen aktivitesinde sürekli farklılıklara katkı sağlamaktadır. Hayvan çalışmalarında annenin stresine prenatal maruz kalmanın ve glukokortikoidlerin uygulanmasının yavrunun HPA sisteminin yapısında/işlevinde sıklıkla yetişkinliğe kadar süren değişikliklere yol açtığı gösterilmiştir (63, 64).

Ratlarda annenin stresine (gebelik boyunca haftada üç kez sese ve yanıp sönen ışığa maruz bırakılma) prenatal maruz kalmanın (64), insanlarda alkol madde kullanımı, prenatal (anneye hormon replasmanı yapılması, beslenme yetersizliği, influenza virüsüne maruz kalma, psikolojik stres, kanama, preeklamps, diabet, Rhesus factor (Rh) uyumsuzluğu, anormal fetal gelişim ve büyüme) ve perinatal (düşük doğum ağırlığı, asfiksi, atonik uterus, erken membran rüptürü, erken doğum) komplikasyonların (65), HPA eksen ve hippokampus anormallikleriyle bağlantılı olduğu belirtilmiştir.

### **2.4. Şizofrenide HPA Eksen Etkinliği**

Psikoz ve HPA eksen etkinliği arasındaki bağlantıyı gösteren dört dizi kanıt bulunmaktadır:

1. Kortizol seviyelerindeki artışla belirlenen hastalıkların (Cushing Sendromu) ve kortikosteroidlerin uygulanmasının psikotik belirtileri ortaya çıkarma potansiyelleri bulunmaktadır.

2. Şizofrenisi ve diğer psikotik bozukluğu olan hastalarda HPA eksen etkinliğini bastırmada rol oynayan bir beyin bölgesi olan hippokampusun hacminde belirgin azalmalar görülmektedir.

3. HPA ekseninin aktivasyonu ve psikozda rolü olduğu düşünülen dopaminerjik devrelerin aktivasyonu arasında sinerjistik bir ilişki bulunmaktadır.

4. Şizofreninin etiolojisinde adı geçen etmenler, özellikle de prenatal etmenler, HPA eksen düzenlenmesinde bozulmaya katkı sağlayabilmektedir (1).

Dopaminin psikotik belirtilerde rolü olduğu kuramı tanınmış durumdadır. Psikopatolojinin gelişiminde HPA eksen etkinliğinin rolüne dair anlayışın oluşmasında önemli bir nokta glukokortikoidler ve DA arasındaki sinerjistik ilişkidir (1).

Bazı gözden geçirmeler glukokortikoid salınımının paraventriküler nükleus ve hipotalamusta (66), mezolimbik sistemde (67) dopamin etkinliğini arttırdığına işaret etmektedir.

59 sağlıklı çocuğa L-3,4- Dihidroksifenilalanin (L-Dopa) verilen bir çalışmada kortizol düzeylerinde anlamlı yükselme gözlenmiştir (68).

#### **2.4.1. Ergenlikte HPA Eksen Aktivitesi**

Şizofreninin premorbid belirtilerinin kişi genç yetişkinliğe yaklaştıkça görünür hale gelmesi bu gelişimsel dönemle bağlantılı yüksek riskin kısmi olarak nöromaturasyonel süreçlerden ileri geldiği varsayımını oluşturmaktadır (46).

HPA ekseninin pubertenin başlangıcı olan adrenarşi (yüksek dozda adrenalin salgılanmasının başlangıcı) tetiklemede rolü vardır. Kortizol eksikliği adrenarşta gecikmeye sebep olmaktadır. HPA eksen etkinliğinde postpubertal kortizol salınımında artışla karakterize normatif bir artış olmaktadır (69, 70). Psikotik bozukluk geliştirme riski olanlarda HPA eksen etkinliğinde puberte ile git gide fazlaşan bir artışın psikopatolojinin ilerlemesi ile bağlantılı olduğu düşünülmektedir (1).

#### **2.4.2. Psikozda Glukokortikoidler**

Psikotik bozukluğu olan hastalarda yapılan postmortem çalışmalar glukokortikoid reseptörlerinde azalma olduğunu göstermektedir. Reseptörlerdeki azalma-

nın HPA eksenine giden negatif geri bildirim için tehdit oluşturmaları beklenmektedir (1).

15'er kişiden oluşan şizofreni, major depresyon, bipolar affektif bozukluk hastası ve sağlıklı kontrol grubunun postmortem karşılaştırıldığı bir çalışmada kontrollere göre, glukokortikoid reseptör (GR) mRNA ekspresyonu şizofrenisi ve bipolar bozukluğu olan hastaların amigladasının bazolateral/lateral çekirdeğinde azalmıştır (71). Aynı grup hasta ile yapılan bir başka çalışmada şizofreni ve bipolar bozukluk hastalarında sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında azalmış prefrontal korteks mRNA ekspresyonu olduğu gösterilmiştir (72).

#### **2.4.3. Şizofrenide Bazal Kortizol Düzeyleri / Başlangıç HPA Etkinliği**

Başlangıçtaki etkinliğin, stres ya da karmaşanın yokluğunda eksenin işlevselliğini yansıttığı düşünülmektedir. Yine de, biyolojik etmenler gibi stres verici deneyimlere kümülatif şekilde maruz kalmanın da HPA eksen etkinliğinin başlangıç noktasını uzun süreler ya da kalıcı olarak değiştirebildiği iyi bilinmektedir. Bu yüzden "başlangıç" terimi görecelidir ve tipik olarak varsayımsal bir stresöre akut maruziyetin yokluğunda tanımlanmaktadır. Araştırmalar bağlamında, başlangıçtaki işlevsellik tipik olarak bir deneysel manipülasyonun yokluğunda elde edilen endeks olarak tanımlanmaktadır (1).

Sadece dördü ilaç kullanmayan, diğerleri depo antipsikotik dışındaki farklı antipsikotik ilaçlar kullanan 86 kadın şizofreni hastası ile 69 sağlıklı kontrolün karşılaştırıldığı bir çalışmada, hastaların en az yedi gün antipsikotik ilaç kullanmaması sağlandıktan sonra kortizol düzeylerine bakıldığında şizofreni hastalarının kortizol düzeyleri sağlıklı kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (73).

İlaç kullanmayan ve yatarak tedavi görmeye başlayan 12 ilk epizod şizofreni hastası, yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş 12 sağlıklı gönüllü ile kan kortizol, ACTH, arjininvazopressin (AVP) düzeyleri açısından karşılaştırılmış, şizofreni hastalarında ortalama kortizol ve ACTH düzeyleri kontrollerden yüksek bulunmuş, sonuçlar şizofreni hastalarının aşırı bazal 24 saatlik hipofiz-adrenal aktivitesine sahip oldukları şeklinde yorumlanmıştır (74).

Yatırılarak tedavi gören, tek antipsikotik ilaç kullanan, en az iki, en fazla 22 yıllık şizofreni hastası 66 kadın ile 28 sağlıklı kadın kontrolün karşılaştırıldığı çalış-

mada şizofreni hastalarında ortalama kortizol düzeyleri sağlıklı kontrollerden yüksek ve hastalık süresi ile korele bulunmuştur (75).

En az yedi gün ilaçsız bırakılan kadınlardan oluşan 20 şizofreni, 25 depresyon hastası ve 25 sağlıklı kontrol grubunun karşılaştırıldığı çalışmada şizofreni ve depresyon hastalarının plazma kortizol düzeyleri sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (76).

Tedaviye dirençli 30 şizofreni hastasına 12 hafta boyunca 6 mg/gün risperidon ya da 20 mg/gün haloperidol verilmiş, iki hafta ilaçsız bırakıldıktan sonra serum kortizol düzeyleri 78 sağlıklı kontrolle karşılaştırılmış, şizofreni hastalarının kortizol düzeyleri anlamlı olarak yüksek bulunmuş ve ilaçsız dönemde kortizol düzeyleri artış göstermiştir (77).

En az altı haftadır stabil ilaç tedavileri olan 20 şizofreni, 20 bipolar bozukluk hastası ile yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş sağlıklı kontrol grubu karşılaştırıldığında plazma kortizol düzeyleri her iki hasta grubunda sağlıklılara oranla anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (78).

Son iki yılda psikoz başlangıcı olan tedavi altında ve klinik olarak dengeli 27 hasta yaşa ve cinsiyete göre eşleştirilmiş 40 sağlıklı kontrolle kortizol uyanma yanıtı açısından karşılaştırılmış ve fark bulunmamıştır (79).

Deksametazon supresyon testine yanıt olarak baskılanmama oranlarını ilaç kullanan ve kullanmayan şizofreni hastalarında kontrollerden yüksek bulan (73), ilaç kullanan şizofreni hastalarında deksametazon baskılanması olmamasına dair oranlarda artış bulmayan çalışmalar vardır (80).

Metabolik stresin 2-deoksi-D-glükoz ile indüklenmesinin ACTH yükselmesini ilaç kullanan şizofreni hastalarında kontrollere göre anlamlı olarak daha fazla indüklediği gösterilmiştir (81).

#### **2.4.4. Şizofreni Belirtileri ve Kortizol İlişkisi**

Akut alevlenmede, ilaç kullanmayan 11 şizofreni hastasının 11 sağlıklı gönüllü ile karşılaştırıldığı çalışmada, akut alevlenme dönemi ile hastalığın dengeli seyrettiği zamanlardaki kortizol düzeyleri arasında fark saptanmamış ancak hasta grubunun kortizol düzeyleri sağlıklı gönüllülerden yüksek bulunmuştur (82).

Yatarak tedavi görmeye başlayan en az üç haftadır psikotrop ilaç kullanmamış 31 şizofreni hastasının alındığı; endokrin, renal, karaciğer hastalığı olanların dışlandığı bir çalışmada hastalar Andreasen'in 1982'de geliştirdiği tanı ölçütlerine göre negatif, pozitif ve karışık belirtili olarak üçe ayrılmış; negatif ve pozitif belirtili olanlar bazal kortizol düzeyleri açısından karşılaştırılmıştır. Pozitif belirtili şizofreni hastalarının bazal kortizol düzeyleri negatif belirtili olanlardan anlamlı olarak yüksek bulunmuş ve sonuçlar pozitif belirtili şizofreni hastalarında limbik sistem-hipotalamus-hipofiz-adrenal eksenin etkinliğinin daha fazla olduğu şeklinde yorumlanmıştır (83).

Pozitif ya da negatif belirtiler açısından baskın olan 80 kadın şizofreni hastasının plazma kortizol düzeyleri ile şizofreni belirtilerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada plazma kortizol düzeyleri ile negatif ya da pozitif psikotik belirtiler arasında ilişki saptanamamıştır (84).

Uzun yıllardır yatarak tedavi görmekte olan şizofreni hastalarından, kan örnekleri alınmadan üç hafta öncesinde ilaçları kesilebilen 24 kişi ve 13 sağlıklı gönüllünün katıldığı çalışmada hastaların Negatif Belirtileri Değerlendirme Ölçeği, Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS) toplam değerleriyle bazal kortizol değerleri arasında, negatif belirtilerden dikkat alt başlığının toplam şiddetiyle bazal kortizol değerleri arasında, pozitif belirtilerden pozitif formal düşünce bozukluğu alt başlığının toplam şiddeti bazal kortizol düzeyleri arasında zayıf derecede negatif ilişki bulunmuştur (85).

Kortizol / Dihidroepiandrosteron oranları açısından ilaç tedavisi gören 40 şizofreni hastası ve 15 sağlıklı gönüllünün karşılaştırıldığı çalışmada, kortizol / dihidroepiandrosteron oranları şizofreni hastalarında sağlıklı gönüllülerden anlamlı olarak yüksek bulunmuş, bu oranla psikopatolojinin şiddeti ve antipsikotik tedavi arasında ilişki saptanamamıştır (86).

Yatırılarak tedavi gören, tek antipsikotik ilaç kullanan, en az iki, en fazla 22 yıllık şizofreni hastası 66 kadında belirti şiddeti ve tipi ile ortalama kortizol düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptanamamıştır (75).

En fazla iki yıllık hikayesi olan ilaç kullanan ve klinik olarak dengeli durumda 27 psikotik hastanın 40 sağlıklı kontrolle karşılaştırıldığı çalışmada tükürükten ölçülen kortizol uyanma yanıtıyla SANS ve Pozitif Belirtileri Değerlendirme Ölçeği,

Scale for the Assessment of Positive Symptoms (SAPS) ile ölçülen semptomlar arasında ilişki bulunmamıştır (79).

İlaç kullanan ve kullanmayan 50 ilk epizod psikoz hastasında hastalık semptomlarının şiddeti ile diurnal kortizol düzeyleri ya da kortizol uyanma yanıtı arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır (87).

HPA ekseninin psikoza olan hastalarda bilişsel işlevi modüle edici rolünü destekler şekilde 30 ilk epizod psikoz hastası ve 26 sağlıklı kontrolle yapılan bir çalışmada hastalarda kontrollere göre körelmiş kortizol uyanma yanıtı sözel bellekte ve işleme hızında daha şiddetli bozulma ile ilişkili bulunmuştur (88).

#### **2.4.5. Stres Etkisi ve Şizofrenide Hipofiz - Hipokampus Anormallikleri**

Tekrarlayıcı ya da kronik strese maruz kalma sonucunda hippocampusta CA3, CA1 bölgeleri ve dentat girusta sinaptik gelişimde baskılanma ve dendritlerde atrofi görülmektedir (58, 89).

İlk psikotik epizodunu yaşayanların hipofiz hacminde büyüme vardır ancak bunun HPA eksen hiperaktivitesine mi yoksa antipsikotik tedaviyle prolaktin salgılayıcı hücrelerin uyarılmasına mı bağlı olduğu gösterilememiştir. 78 ilk epizod psikotik bozukluk hastası ile yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş 78 sağlıklı kontrol karşılaştırılmış; kontrollere göre hipofiz hacminin antipsikotik kullanmayanlarda %15, atipik antipsikotik kullananlarda %17, tipik antipsikotik kullananlarda %30 daha büyük olduğu gösterilmiş ve sonuçlar antipsikotik tedavinin hipofiz hacmini etkilediği ancak ilk epizod psikotik bozukluk hastalarında artmış hipofiz hacminin antipsikotik tedaviden bağımsız olduğu şeklinde yorumlanmıştır (90).

Glukokortikoid düzeyleri ve hippocampal hacim arasında ters ilişki olduğunu gösteren hayvan çalışmaları ve insanlarda nörogörüntüleme çalışmaları vardır.

Prenatal strese maruz bırakılan resus maymunlarında artmış HPA eksen aktivitesinin yansıması olan yüksek kortizol düzeyleri ile ilişkili olduğu düşünülen hippocampal hacimde ve dentat girustaki nöron sayısında azalma saptanmıştır (91).

Toplamda 1889 ilk epizod psikoz hastasının değerlendirildiği 52 kesitsel, 16 uzunlamasına çalışmayı kapsayan bir meta analizde ilk epizod psikotik bozukluk hastalarında hippocampal hacmin sağlıklı kontrollere göre daha fazla azalmış olduğu

gösterilmiştir (92). Başka bir araştırmada şizofreni hastalarında aynı bulgu yinelenmiştir (93).

Finlandiya’da yapılan toplum temelli ikiz kohortu çalışmasında her ikisinde de şizofreni hastalığı olan yedi monozygot ikiz çifti, birinde şizofreni hastalığı olan 16 monozygotik ve 32 dizigotik ikiz çifti ile 28 monozygotik ve 26 dizigotik sağlıklı ikiz çiftinin hippokampal volümü yüksek çüzünürlüklü manyetik rezonans görüntüleme ile ölçülerek karşılaştırılmış ve sonuçlar şizofreni hastalığı olan ikizin sağlıklı olan kardeşine ve sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak daha küçük hippokampal hacim gösterdiğini ortaya koymuştur (94). Birisinde şizofreni hastalığı olan 22 monozygotik ikiz çifti manyetik rezonans görüntüleme ile değerlendirilmiş, doğum komplikasyonlarına maruz kalan ikiz çiftlerinin hipokampal volümü ikizine göre anlamlı olarak küçük bulunmuştur (95).

#### **2.4.6. Antipsikotik İlaçlar ve HPA Eksen**

Antipsikotiklerin kortizol salınımı üzerindeki etkilerinin anlaşılması psikotik belirtilerle ilgili etkilerinin mekanizmalarını ortaya çıkarabilecektir (1).

Uzun süredir antipsikotik ilaç tedavisi gören 53 şizofreni hastası yüksek ve düşük doz antipsikotik tedavi görmelerine göre iki gruba ayrılmış ve 30 sağlıklı kontrolle karşılaştırıldıklarında gruplar arasında serum kortizol düzeyleri açısından fark saptanmamıştır (96).

13 sağlıklı erkeğe, standart uyku ve akustik strese maruz bırakma sonrası yatmadan bir saat önce plasebo ya da ketiapin 25 mg/gün ya da ketiapin 100 mg/gün verilerek sabah üriner kortizol değerleri ölçülmüş. Akustik strese maruz kalma sonrasında anlamlı olarak yüksek bulunan kortizol düzeylerinin ketiapin verilmesi ile anlamlı olarak düştüğü saptanmıştır (97).

11 sağlıklı erkek, art arda iki gece olmak üzere, bölünmemiş bir uyku ve ardından akustik strese maruz bırakılmış; yatmadan iki saat önce 40 mg/gün ziprasidon verilmiş; üriner kortizol ölçümlerinde akustik stresle ortaya çıkan kortizoldeki anlamlı yükselmenin ziprasidon verilmesi ile ortadan kalktığı gözlenmiştir (98).

Tedaviye dirençli 30 şizofreni hastasının 12 hafta boyunca 6 mg/gün risperidon ya da 20 mg/gün haloperidol tedavisi verildikten sonraki iki haftalık ilaçsız

birakıldıkları dönemde kortizol düzeylerinin negatif belirtilerle korelasyon içinde yükseldiği gözlenmiştir (77).

11 sağlıklı erkekle yapılan bir çalışmada gönüllülere bir hafta aralarla dört gün boyunca sırayla plasebo, 50 mg/gün ketiapin, 5 mg/gün olanzapin, 3 mg/gün haloperidol verilip kortizol düzeyleri ölçülmüş, ketiapin ve olanzapinin plaseboya oranla anlamlı olarak ortalama serum kortizol düzeylerini düşürdüğü saptanmıştır (99).

İlaç tedavisi gören Tayvan'lı 21 paranoid şizofreni hastası ile yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş 21 sağlıklı kontrolün karşılaştırıldığı bir çalışmada bir gün boyunca saatlik plazma kortizol düzeyi ölçülmüş ve ertesi sabah Deksa-metazon Supresyon Testi (DST) yapılmış, kortizolün 24 saatlik profilinin korunduğu ve DST sonuçlarına göre HPA ekseninde fonksiyonel değişim olmadığı gözlenmiştir (100).

İlaç tedavisi gören 43 şizofreni hastasının tedavi öncesi ve akut alevlenmeden iki ve dört hafta sonra serum kanında kortizol değerleri ölçülmüş, hastalar tedavi yanıtına göre tedaviye cevap veren ve vermeyenler olarak iki gruba ayrılmıştır. Tedaviye yanıt veren hastalarda anlamlı olarak daha yüksek tedavi öncesi kortizol düzeyleri saptanmıştır. Sonuçlar bazı hastalar için antipsikotik ilaçların etki mekanizmalarından birinin HPA ekseninin baskılanması olduğu olasılığını düşündürmektedir (101).

## 2.5. Yaşam Olayları / Stres Verici Yaşam Olayları

Yaşam olayları kişinin durumunda olumlu ya da olumsuz bir değişikliğin göstergesi olan ya da kişinin yaşam düzeninde değişiklik gerektiren olaylar dizisidir (102, 103). Tatile çıkmak, nişanlanmak, işe girmek, eşin ölümü gibi olaylar kişinin yaşamında değişiklik oluşturabilir ve yaşam olayı olarak kabul edilir. Sınıfsal konum gibi sosyal stres etkeni olabilecek ancak kişinin yaşamında değişiklik oluşturmayan durumlar yaşam olaylarından ayrılırlar (104).

Stresi tanımlamak ve ölçmek zordur. Yaşam olaylarının verdiği stresin şiddeti, kişinin yaşam olayının oluşturduğu değişikliğe uyum yapma güçlüğüyle orantılıdır. Dolayısıyla uyum yapma güçlüğü stresi ölçmek için kullanılabilir (103, 105). Yaşam olaylarının stres verici etkisi hoş gitmeyen olumsuz özelliklerinden kaynak-

lanır. Dolayısıyla yaşam olaylarının kişilere verdiği rahatsızlık hissi (distres) ölçülerek yaşam olaylarının şiddeti ölçülebilir (106, 107).

Başlıcaları Rahe, Holmes ve Masuda'dan oluşan araştırmacı grupları yaşam olaylarını toplu olarak ele almış ve etkilerini sistemli bir şekilde incelemek amacıyla yaşam olayları listeleri oluşturmuşlardır (103, 105, 108).

### **2.5.1. Yaşam Olayları ve Hastalık İlişkisi**

Stres verici yaşam olaylarının hastalığa yol açtığı görüşü çok eskilere dayanır. Bu görüş bilimsel olarak kanıtlanamasa bile gerek halk arasında gerekse araştırmacılar tarafından sezilmiş ve kabul edilmiştir. Geçen yüzyılın başında dinamik psikiyatrinin gelişmesi ve bilimsel araştırma yöntemlerinin psikiyatriye uygulanmasıyla çevresel etmenlerin ruh hastalıklarının ana nedenleri arasında yer aldığı objektif olarak gösterilebilmiştir. Ancak diğer etiyolojik nedenlere oranla ne derecede önemli oldukları konusunda görüş ayrılığı vardır (104).

Hastalık yaşam olayı etkileşiminin karmaşık olduğu ve bu etkileşimde rol oynayan çok sayıda etken olduğu kabul edilmektedir. Yaşam olaylarının değişik hastalıkların etiyolojilerindeki rolü aynı değildir. Bazen hastalığın ortaya çıkmasına neden oldukları bazen hastalığı tetikledikleri bazen de kişinin direncini azaltarak hastalığa yatkınlığı arttırdıkları ileri sürülmektedir (109).

Beş farklı fizik hastalık grubunda yapılan bir çalışmada yaşam olayları sayısının hastalıktan önceki iki yılda arttığı saptanmış; yazarlar yaşam olaylarının kişinin uyumunu bozmakla birlikte organ ve dokuların fonksiyonlarını değiştirdiğini, bu değişikliklerin de doku hasarına, hastalık belirtilerinin oluşmasına ve kişinin bozucu etkilere daha duyarlı hale gelmesine neden olduğu yorumunu yapmışlardır (108).

Yaşam olaylarının fizik ve ruhsal hastalıkların hangisinde daha fazla rol oynadığını araştıran bir çalışmada 100'er kişilik iki fizik ve ruhsal hastalık grubu karşılaştırılmış. Yaş, cinsiyet, ırk ve medeni durum açısından eşleştirilen gruplarda hastalık öncesi yaşam olayları açısından fark olmadığı saptanmıştır (110).

Yaşam olaylarının psikiyatrik hastalıklarda etiyolojik bir rol oynadığı görüşüne ters olarak bir çalışmada hastalar ve sağlıklılar arasında bildirilen yaşam olayları açısından fark saptanmamıştır (111).

Ülkemizde ilk kez Birsöz, yaşam olayları listesi kullanarak fiziksel hastalık, psikoz, nevroz, psikosomatik hastalık ve sağlıklı kontrollerden oluşan 40'ar kişilik beş grupta hastalık öncesi 0-3 ay ve 4-12 ay arasındaki yaşam olayları ile belirtiler arasındaki ilişkiyi araştırmış ve hasta grubunda anlamlı olarak yaşam olayları puanlarının daha yüksek olduğunu bulmuştur (112).

### 2.5.2. Yaşam Olayları ve Şizofreni İlişkisi

Şizofreni ya da psikoz tanısı koyulmuş hastaların sağlıklı kontrollerden daha fazla psikososyal stres yaşadıklarına ilişkin kanıtlar kısıtlıdır. Hastaların ve yaşa göre eşleştirilmiş kontrollerin yaşam öykülerini karşılaştıran kesitsel çalışmalar daha şiddetli ya da daha sıklıkla psikososyal strese maruz kalmanın psikotik hastalıkları tetiklediğini gösterememiştir. Sonuçlar, çalışmalardaki olaylar, bireyin davranışından dolayısıyla psikiyatrik durumundan bağımsız olması olası olaylar ile kısıtlandığında özellikle doğru olmaktadır. Stresi psikozun seyriyle ilişkilendiren araştırma bulguları daha güçlü durumdadır. Uzunlamasına çalışmalar şizofreni hastalarında nöks ve belirti alevlenmesi epizodlarının stresli yaşam olayları oranlarının artması sonrasında geldiğini göstermişlerdir (113, 114, 115, 116, 117, 118, 119).

Şizofreni ve yakın dönemdeki yaşam olayları arasındaki ilişkiyi araştıran literatür ilk tanının konulduğu döneme ve şizofreni nöksü öncesindeki yakın döneme odaklanmaktadır (120).

50 şizofreni hastasıyla yaş, cinsiyet, eğitim açısından eşleştirilmiş sağlıklı kontrollerin karşılaştırıldığı çalışmada kişinin denetimi dışında meydana gelen yaşam olaylarının ve hastalık başlangıcından önceki üç haftalık sürede gerçekleşen yaşam olaylarının hasta grubunda sağlıklı kontrollerden fazla olduğu saptanmıştır (121).

Şizofreni tanısı koyulan hastaları sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştıran bir çalışmada hasta grubunun hastalık başlangıcının üç ay öncesinde daha fazla yaşam olayı yaşadığı ve yaşam olaylarının sayısındaki farklılıkların belirtilerin ilk ortaya çıkışından üç hafta öncesinde toplandığı bulunmuştur (122).

İleri dönük bir izlem çalışmasında ilk epizod şizofreni tanısı koyulan hastalar karşılaştırılmış ve nöks eden hastalar etmeyenlere göre anlamlı olarak daha fazla yakın dönem yaşam olayı bildirmişlerdir (116). İlk kez şizofreni tanısı koyulan 62 hastayı eşleştirilmiş sağlıklı kontrollerle, tanı koyulmasından önceki bir yıllık süre-

deki yaşam olayları açısından karşılaştıran bir çalışmada ilk şizofreni tanısı öncesindeki bir yılda hastalar %50 daha fazla yaşam olayı bildirmişlerdir. Olumlu yaşam olayları hastalarda kontrollerden daha düşük bulunmuştur (123).

Hastaneden çıkmış toplum içinde yaşayan 132 şizofreni hastasıyla yaş, cinsiyet ve sosyal konum açısından eşleştirilmiş sağlıklı kontrollerin karşılaştırıldığı çalışmada, yaşam olayı sayısının hasta grubunda daha fazla olduğu saptanmış ve şizofreni hastalarının daha çok sosyal, mesleki, fiziksel ve adli olaylarla karşılaştığı görülmüştür (118, 119).

İtalya'da yapılan bir çalışmada 24'ü yeni başlangıçlı 54 şizofreni hastası yaş, cinsiyet, medeni durum bakımından eşleştirilmiş sağlıklı kontrollerle hastalık başlangıcından altı ay öncesindeki dönemde Paykel'in yaşam olayları ölçeği kullanılarak karşılaştırılmış sonuçta şizofreni hastaları iş, sağlık, aile ilişkileri ve sosyal ilişkiler üstünde yoğunlaşmış olarak anlamlı derecede fazla yaşam olayı bildirmiştir (124).

Suudi Arabistan'da yapılan bir çalışmada psikotik eksitasyonda olan 48 şizofreni hastası 62 sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırılmış, hastalık öncesindeki altı aylık süreye bakılmış ve evli kadın hastalarda yaşam olayları sayısı kontrollere oranla fazla bulunmuştur (125).

Dünya Sağlık Örgütü'nün yaptığı toplumlararası bir çalışmada Danimarka, Kolombiya, Hindistan, ABD, Çekoslovakya, Nijerya ve Japonya'da toplam 9 merkezde 386 şizofreni hastası, psikotik epizod öncesindeki yaşam olayları açısından incelendiğinde yaşam olaylarının hastalık öncesi iki, üç haftalık döneme toplanma eğiliminde olduğu saptanmış; sonuçlar çevresel sosyal stresörlerin şizofreni ataklarına öncülük edebileceği şeklinde yorumlanmıştır (126).

Kanada 'da 22 şizofreni hastası major ve minör yaşam olaylarının etkisini gözlemek amacıyla ileri dönük olarak bir yıl izlenmiş, yedi hastada nüks gözlenmiş, nükseden hastalar etmeyenlere göre bir yılda daha fazla hastalık belirtilerinden bağımsız majör ve minör yaşam olayı bildirmişler ve nüks eden hastalardaki hastalık belirtilerinden bağımsız olaylar yine nüks eden ya da etmeyenlerin herhangi bir dönemine oranla nüksten önceki üç ayda iki kat fazla bulunmuştur (127).

1994 yılında Ankara'da yapılan bir çalışmada şizofreni, depresyon ve sağlıklı gönüllülerden oluşan 30'ar kişilik üç grup yaşam olayları açısından Soria

şam olayları ölçeği kullanılarak karşılaştırılmış; her iki hasta grubunda da başlangıç/nüks öncesi bir yıl için belirgin olmak üzere yaşam olaylarının sayısı kontrol grubuna göre anlamlı olarak fazla bulunmuştur (128).

Ayaktan tedavi gören 55 şizofreni hastasının ileri dönük olarak bir yıl boyunca her ay yaşam olayları ve hastalık belirtileri açısından değerlendirildiği bir çalışmada günlük stresörlerin şizofrenide belirti alevlenmelerini yordadığı bulunmuştur (129).

Antipsikotik tedavi altındaki 29 şizoaffektif bozukluk ve şizofreni hastasını ileri dönük olarak değerlendiren bir çalışmada izlem öncesi son bir ayda stresli yaşam olayı yaşamış hastaların yaşamayanlarla karşılaştırıldıklarında psikotik belirtilerinde artış görülmüştür (130).

Bir gözden geçirmede iyilik halinde toplum içinde yaşayan şizofreni hastalarında yüksek oranda yaşam olayı saptanmasına vurgu yapılarak; bulguların neden-sonuç ilişkisi aleyhine bir kanıt ya da hastalığın olumsuz gidişinin bir sonucu olarak yorumlanabileceği belirtilmiştir (131).

1986 yılında ABD’de yapılan bir çalışmada yeni başlangıçlı şizofreni, şizofreniform bozukluk ve hipomani hastaları incelenmiş yaşam olayları sadece şizofreniform bozukluğun başlaması ile ilişkili bulunmuştur (132).

Nijerya’da yapılan bir çalışmada 42 ilk epizod şizofreni hastası sosyodemografik değişkenlerin eşleştirildiği sağlıklı kontrollerle son altı ay içindeki yaşam olayları açısından karşılaştırılmış, sadece kontrol grubunun son bir ay içindeki yaşam olaylarının sayısı anlamlı olarak fazla bulunmuştur (133).

Yatan 35 şizofreni hastası ile 35 major depresyon hastasında yaşam olaylarını inceleyen bir çalışmada gruplar kendi içinde değerlendirildiğinde yaşam olaylarının derecesi ile hastalıkların belirti düzeyi arasında ilişki bulunmamış; major depresyon ve şizofreni grupları arasında yaşam olaylarının derecesi, istenen ve istenmeyen yaşam olaylarının sıklığı açısından fark bulunmamıştır (134).

Yakın dönem yaşam olaylarının duygudurum bozukluklarında başlangıçta hastalık epizodlarını tetiklediği, sonradan epizodların kendiliğinden ortaya çıktığını söyleyen bir yanma modeli ileri sürülmüştür (135). Bu modeli şizofreni, şizoaffektif bozukluk hastalarında ise Castine ve arkadaşları araştırmıştır. 1998 yılında 32 savaş malulü erkeklerle yapılan bir çalışmada şizofreniform bozukluk, şizofreni ya da şizoaf-

fektif bozukluk-depresif alt tip tanısı koyulan hastalar ilk/erken dönem ve tekrarlayan epizod gruplarına ayrılmış, hastaneye yatırılmadan önceki üç aylık süredeki yaşam olayları Paykel Yaşam Olayları Ölçeği, The Paykel Life Events Schedule (PLES) ile değerlendirilmiş ve tekrarlayan epizod grubuna oranla ilk/erken dönem epizod (üç ya da daha az epizodu olanlar) grubundakiler anlamlı olarak daha fazla sayıda yaşam olayı bildirmişlerdir. Yakın dönemdeki yaşam olayları, epizod sayısı ve hastalık yılı negatif korelasyon içinde bulunmuştur (120).

Son iki yıl içinde ilk psikotik epizodunu yaşamış olan 78 şizofreni hastası 63 sağlıklı gönüllü ile yaşam olayları açısından hastane çıkışları sonrasındaki bir yıllık dönemde ileri dönük olarak karşılaştırılmış ve yakın zamanda şizofreni başlangıcı olan örneklemin anlamlı olarak daha az yaşam olayının olduğu, şizofreni hastalarının kontrollere göre yaşam olaylarını daha az kontrol edilebilir ve daha kötü baş edilmiş olarak değerlendirdikleri görülmüştür (114).

İlk kez başvuruda bulunan şizofreni hastaları ve sağlıklı kontroller akut epizod ya da görüşme öncesi 1-3. ve 4-6. aylar için yaşam olayları açısından değerlendirilmiş ve fark saptanmamıştır. Hastalar ve kontroller hastalık başlangıcı ya da görüşmenin hemen öncesinde anlamlı olarak daha çok olay yaşamışlar ve yazarlar bunu ikinci üç ayda daha az olay yaşadıkları yönünde değil, görüşmeye yakın zaman için daha fazla olay hatırlıyor oldukları yönünde yorumlamışlardır (136).

ABD’de yapılan bir çalışmada 21’i yeni başlangıçlı olan 66 şizofreni hastası hastalık öncesi altı aylık dönemde yaşam olayları açısından incelenmiş ve sağlıklı kontrollere oranla yaşam olayları açısından fark saptanmamıştır (109).

Norman ve Malla’nın 1993 yılında yaptığı bir gözden geçirmede şizofreni hastalarıyla sağlıklı kontrollerin karşılaştırıldığı 14 çalışmanın beşinde şizofreni hastaları kontrollerden daha fazla yaşam olayı bildirmiştir (137).

Yüksek düzeydeki aile içi duygu ifadelerinin psikotik belirtilerin alevlenmesi ile ilişkili olduğuna dair kanıtlar vardır (138, 139).

Şizofreninin seyri ile ilgili bilgiler tanı koyulmadan ya da psikotik alevlenmeden önce yakın dönemde yaşam olayı yaşayan hastaların daha iyi prognozu olduğunu belirtmektedir (140, 141, 142).

Stres ve psikozla ilgili çalışmalarda karışık sonuçlar ve yöntem hatalarının olduğu; temel kısıtlılığın stres ölçümü için yaşam olaylarına odaklanmak olabileceği;

hastalık belirtilerinin ve günlük stresin de önemszenmesinin yol gösterici olabileceği belirtilmiştir (117).

Yaşam olayları karşısındaki psikotik alevlenmeleri hastanın ne kadar yatkın olduğunun da etkilediğini ve sürekli kaygı, sürekli uyarılabilirlik, sürekli duygusal tepkiselliği yüksek olanların yaşam olayları ile karşılaştıklarında psikotik belirtilerinde daha fazla artış olduğu gösterilmiştir (130).

## **2.6. Çocukluk Çağı Travmaları**

Kişinin gerçek bir ölüm ya da ölüm tehdidi, ağır yaralanma ya da kendisinin ya da başkalarının fizik bütünlüğüne bir tehdit olayı yaşamış, böyle bir olaya tanık olmuş ya da böyle bir olayla karşı karşıya gelmiş olma durumu travma olarak tanımlanmaktadır (16).

Çocuk istismarı ve ihmali; anne, baba ya da bakıcı gibi bir erişkin tarafından çocuğa yöneltilen, toplumsal kurallar ve profesyonel kişilerce uygunsuz, hasar verici olarak nitelendirilen, çocuğun gelişimini engelleyen ya da kısıtlayan eylem ve eylemsizliklerin tümüdür (143).

Dünya Sağlık Örgütünün 2002 tarihli raporunda bakım veren kişilerce yapılan istismar, fiziksel istismar, cinsel istismar, duygusal istismar ve ihmal olarak dörde ayrılmaktadır (144). Bu ayrım DSM-IV’de klinik ilgi odağı olabilecek diğer durumlar başlığı altında sömürü ve ihmal etme ile ilişkili sorunlar olarak yer almıştır (16).

Çocukluktaki istismarın depresyon, anksiyete bozuklukları, disosiyatif bozukluklar, cinsel işlev bozuklukları, yeme bozuklukları, madde kötüye kullanımı, kişilik bozuklukları gibi pek çok psikiyatrik tanıyla nedensel ilişkisi gösterilmiştir (145, 146, 147).

### **2.6.1. Çocukluk Çağı Travmaları ve Şizofreni İlişkisi**

Genel popülasyonda yapılan bir çalışmada 4045 kişi çocukluk çağı travmaları açısından değerlendirilmiş ve iki yıl sonra Kısa Psikiyatrik Değerlendirme Ölçeği ile değerdendirildiklerinde 16 yaşından önce istismara uğramış olanların uğramamışlara göre anlamlı olarak daha fazla pozitif psikotik belirtisi olduğu ve istismarın şiddetinin psikotik belirtilerin derecesi ile doğru orantılı olduğu (148), Kanada’da 502 kişi-

lik bir grupta Schneiderian belirtilerin çocukluk çağı travmaları ile yüksek derecede ilişkili olduğu (149), 75 kadınının çocukluk çağı travmaları açısından incelendiği bir araştırmada ise çocukluk çağı ihmal ile şizotipal belirtilerin yüksek düzeyde ilişkili olduğu bulunmuştur (150).

1984 yılında yapılan bir çalışmada psikiyatri kliniğinde iki aylık sürede yatarak tedavi gören 56 hasta travmatik cinsel deneyim açısından incelenmiş, travmatik cinsel deneyim psikotik bozukluğu olanlarda %26.8, nevrotik bozukluğu olanlarda %5.9 ve aradaki fark ileri derecede anlamlı bulunmuştur. Yazarlar psikotik bozuklukların oluşumunda travmatik cinsel deneyimlerin de rolü olduğu yorumunu yapmışlardır (151).

Yatarak tedavi gören şizofreni hastalarında cinsel ya da fiziksel istismara uğramış olanların uğramamışlara göre daha fazla pozitif psikotik belirtisi olduğu; emir veren sesler, görsel halisünasyonlar, referans ve zarar göme hezeyanları, düşünce sokulması ve zihin okuma hezeyanlarının istismar deneyimi ile anlamlı ilişkide olduğu bulunmuştur (152).

Yatarak tedavi gören kadın hastalarla yapılan 15 çalışmanın gözden geçirildiği bir makalede hastaların %64'ünün çocukluğunda cinsel ya da fiziksel istismar deneyimlediği belirtilmiştir (153). Psikiyatrik acil servise başvuran 93 erişkin kadın çocukluk çağı travmaları açısından değerlendirilmiş demografik değişkenlerin olası etkileri kontrol edildikten sonra çocukluk çağı cinsel istismarına maruz kalma diğer tanılara oranla psikotik bozukluklarla güçlü şekilde ilişkili bulunmuştur (154).

1037 kişinin dahil edildiği bir doğum kohortu çalışmasında üç yaşlarındayken anneleriyle etkileşimleri “çocuğa karşı sert davranma, çocuğa yardım etmek için çaba göstermeme” ile karakterize olanlara yetişkinliklerinde şizofreniform bozukluk tanısı koyulması olasılığı daha yüksek bulunurken, mani, anksiyete ya da depresyon tanısı koyulması olasılıklarında bir değişim bulunmamıştır (155).

Şizofreni tanısıyla ayaktan izlenen 26 yetişkinin dahil edildiği bir çalışmada hastaların %85'i çocukluğunda istismar ya da ihmal yaşadığını belirtmiştir (156).

Yeni Zellanda'da toplum ruh sağlığı merkezinde ayaktan tedavi edilen 200 şizofreni hastasından istismar öyküsü olmayanların %19'unda, fiziksel istismara uğrayanların %47'sinde, cinsel istismara uğrayanların %55'inde, cinsel ve fiziksel istismara uğrayanların %71'inde varanılar saptanmıştır (157).

Avustralya’da 1612 cinsel istismar vakası geriye doğru incelenmiş ve genel popülasyondaki tanılara göre tedavi oranları ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı olmayan şekilde cinsel istismara uğramış kadınlar 1.5 kat, erkekler 1.3 kat daha fazla şizofrenik bozukluk tedavisi görmüş olma eğiliminde bulunmuş; cinsel istismar oranları çocukluk çağı psikiyatrik bozukluklarında, anksiyete bozukluklarında, duygudurum bozukluklarında ve kişilik bozukluklarında yüksekten cinsel istismar deneyimi ve psikoz arasında bir ilişki bulunamamıştır (158).

İngiliz Ulusal Psikiyatrik Morbidite Çalışması’ndaki (The British National Survey of Psychiatric Morbidity) 8580 yetişkinden görüşme yapılarak toplanan verilere göre psikoz grubunda %46.4 fiziksel şiddet, %38.1 ev içinde şiddet, %34.5 evden kaçma, %34.5 cinsel istismar bildirilmiştir. Psikoz grubunda psikiyatrik bozukluğu olmayanlara göre 15.5 kat fazla cinsel istismar deneyimi saptanmış; çocukluk çağına ait travmatik yaşantıların psikozla anlamlı şekilde ilişkili olduğu, diğer bozukluklara (nörotik bozukluklar, alkol bağımlılığı, madde bağımlılığı) göre psikozla daha güçlü bir ilişki içinde olduğu ve tüm olaylar arasındaki etkileşimler kontrol edildikten sonra da psikozla anlamlı ilişki içinde olmaya devam ettiği gösterilmiştir (159).

Read ve arkadaşları PsycINFO veri tabanında ‘çocukluktaki istismar’, ‘şizofreni’ ve ‘psikoz’ kelimeleri ile yaptıkları taramada çocukluktaki istismar deneyimi ve şizofreni ya da psikoz arasındaki ilişkiyi dolaysız olarak değerlendiren 1872–2004 yılları arasındaki hemen tüm makaleleri gözden geçirmişler, 39 çalışmada yatarak yedi çalışmada ayaktan tedavi gören kadın hasta örnekleminde cinsel istismarın %12-14 ile %85-100 arasında, fiziksel istismarın %23-25 ile %87-100 arasında değiştiğini, psikotik bozukluğu olanlarda çocukluk çağı travmasının genel popülasyondan belirgin olarak fazla olduğunu, özellikle varsanılar olmak üzere şizofreni belirtilerinin çocukluk çağı travması ile bağlantılı olduğunu, istismarın şiddeti ile psikotik belirtilerin doğru orantılı olduğunu belirtmişlerdir (160).

40 şizofreni hastasıyla 30 psikoz dışı psikiyatrik tanı koyulan hastalar karşılaştırılmış özellikle fiziksel istismar olmak üzere çocukluk çağı travması şizofrenlerde anlamlı olarak fazla bulunmuştur (161).

İlk Epizod Şizofreni İzlem Projesi adlı ileriye dönük bir çalışmanın parçası olarak 57 ilk epizod şizofreni hastası çocukluk çağındaki farklı türde travmalara maruz kalmanın yaygınlığı ve başlangıçtaki psikopatoloji ile ilişkisi açısından değeri-

dirilmiştir. Çocukluğunda cinsel istismara uğrayanlarda SAPS puanı diğer travmalara uğrayanlara göre anlamlı olarak daha yüksek, daha önce en az bir kez intihar girişimi olanlarda Çocukluk Çağı Travmaları Ölçeği, Childhood Trauma Questionnaire (CTQ) cinsel istismar alt ölçeği puanları anlamlı olarak daha yüksek, duygusal istismarın varlığı ve şiddeti, fiziksel ihmalin varlığı varolanların şiddeti ile ilişkili bulunmuştur (162).

Şizofrenide yüksek yaygınlıktaki çocukluk çağı istismarının olası açıklamasını araştıran bir gözden geçirmede, travmatik olayların beyinde biyojenik etkilere benzer yapısal değişiklikler (HPA aşırı aktivitesi, dopamin, noradrenalin ve serotonin anormallikleri, hipokampal hasar, ventriküllerde genişleme, serebral atrofi, ters serebral asimetri) yaptığı, stresin hem stres hem de diyatezin bir parçası olduğu vurgulanmaktadır (163).

Erken yaşam deneyimleri HPA ekseninin yer aldığı bir mekanizmayla beyin yaşlanma hızında değişikliğe neden olabilir. Çocukluk çağı travmaları bir olaylar dizisini başlatır, önce strese bağlı glukokortikoid, noradrenerjik ve vazopressin oksitosin sistemleri devreye girer. Bu maddeler nöroenez, sinaptik yapım - yıkım ve miyelinizasyonu etkilemektedir. Sonuçta korpus kallozumun orta kısmında küçülme, hipokampus, amigdala gelişiminin etkilenmesi ve frontotemporal elektriksel aktivitede anormallikler ortaya çıkmaktadır (164).

Stres diyatez modeli genetik defektin strese aşırı duyarlılık yarattığını söylemektedir. Travmatik sinir gelişim modeli tüm psikososyal olayları stres başlığına almaktadır (163). Travmatik sinir gelişim modeli çocukluktaki travmanın, şizofreni hastalarındaki gibi uzun-sürekli sinir gelişimiyle ilgili, bilişsel ve kişiler arası bozulmalara neden olabileceğine ve dopaminerjik sistemde şizofreni tanısı konulanlarda çok yaygın olan uzun süreli disregülasyona neden olabileceğine işaret etmektedir (165).

## **2.7. Şizofrenide Çocukluk Çağı Travmaları, Yaşam Olayları ve Kortizol**

Psikososyal stres başlığı altında kalan yaşam olaylarının ve çocukluk çağı travmalarının HPA eksen aktivitesini değiştirdiğine yönelik pek çok kanıt olmakla birlikte bu değişikliğin yönü sabit değildir.

Psikiyatrik tanısı olmayan ve çocukluk çağı travmasına maruz kalanlarda (166), çocukluğunda duygusal istismar öyküsü olanlarda (167), çocukluğunda cinsel istismar öyküsü olanlarda (168, 169) azalmış kortizol uyanma yanıtı; ilk epizod psikotik bozukluğu ve çocukluğunda cinsel istismar öyküsü olanlarda yükselmiş kortizol uyanma yanıtı (87), çocukluk çağı travması olan şizofreni hastalarında azalmış kortizol uyanma yanıtı (170) gösterilmiştir.

Literatürde psikotik bozukluğu olanlarda yaşam olayları, çocukluk çağı travmaları ve kortizolü aynı zamanda inceleyen bir araştırmaya rastlanmıştır. Homojen olmayan psikotik atakları kapsayan bu araştırmaya 50 ilk atak psikoz hastası ve 36 sağlıklı kontrol katılmış, hastalar kontrollere oranla daha fazla yakın dönem yaşam olayı ve çocukluk çağı travması bildirmiş, iki haftadan az süredir antipsikotik kullananlarda hem iki haftadan fazla süredir antipsikotik kullananlardan hem de kontrollerden anlamlı şekilde daha yüksek kortizol düzeyleri saptanmış, antipsikotik tedavisinden bağımsız olarak, hastalar kontrollere oranla körelmiş bir kortizol uyanma yanıtı göstermiş, hastalarda diurnal kortizol düzeyleri yakın zamandaki stresli olayların sayısı ile negatif korelasyon içinde bulunmuş, kortizol uyanma yanıtı çocuklukta cinsel istismar öyküsü ile pozitif korelasyon içinde bulunmuş ve hastalığın şiddetiyle diurnal olarak ya da uyanma yanıtında kortizol düzeyleri arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır. Çalışma sonuçları antipsikotiklerin ilk epizod psikozlarda diurnal kortizol aşırı salgılanmasını normalleştirdiği ancak körelmiş (*blunted*) kortizol uyanma yanıtını etkilemediği şeklinde yorumlanmıştır (87).

Bu araştırmada 0-5 yıllık, 6-10 yıllık paranoid şizofreni hastalarında ve sağlıklı gönüllülerde stres ve stres yanıtına yol açtığı bilinen kortizol düzeyi, yaşam olayları ve çocukluk çağı travmaları karşılaştırılmış; paranoid şizofreni hastalarında yaşam olayları ve çocukluk çağı travmalarının hastalığın alevlenmesiyle ve bazal kortizol düzeyleriyle ilişkisi; kortizol, yaşam olayları ve çocukluk çağı travmalarının psikotik belirtilerin şiddetiyle ilişkisi; hastaların hastaneye yatış ve çıkış değerlendirmelerinde psikotik belirtilerindeki değişimle kortizol düzeylerindeki değişimin ilişkisi araştırılmıştır.

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1 Hasta Seçimi

##### 3.1.1 Araştırmanın Yeri

Araştırma Bolu İzzet Baysal Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Hastanesi (BİBRSHH) ve Abant İzzet Baysal Üniversitesi İzzet Baysal Tıp Fakültesi Psikiyatri kliniğinde (AİBÜİBTFPK) yapılmıştır.

BİBRSHH 2006 yılında kurulmuş 100 yataklı, beş kapalı servisi bulunan bir bölge ruh sağlığı hastanesidir. Hastaneye hasta gönderilen iller Bolu, Düzce, Ankara, Kırıkkale, Karabük, Bartın, Zonguldak'tır. İzzet Baysal Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı 2003–2004 eğitim yılında çalışmaya başlamış, 18 yataklı kapalı servisi 20 Haziran 2009'da açılmıştır.

##### 3.1.2 Araştırmanın Zamanı

Araştırma verileri 1 Eylül 2009 – 1 Mayıs 2010 tarihleri arasında toplanmıştır.

##### 3.1.3 Araştırmanın Evreni

BİBRSHH'ye ve AİBÜİBTFPK'ye yatırılan ve aşağıdaki ölçütlere uyan hastaların tamamı araştırmaya alınmıştır.

Araştırmaya alınma ölçütleri:

DSM-IV tanı ölçütlerine göre aşağıda tanımlanan akut psikotik bir tablo içinde olmak:

a. 0-5 Yıllık Hasta Grubu = 1. Grup: İlk atak psikotik bozukluk (olası kısa psikotik bozukluk, şizofreniform bozukluk) içinde ya da beş yıldan daha kısa süredir var olan paranoid şizofreni hastalığının alevlenme döneminde olmak;

b. 6-10 Yıllık Hasta Grubu = 2. Grup: Beş yıldan daha uzun ve on yıldan daha kısa süredir var olan paranoid şizofreni hastalığının alevlenme döneminde olmak;

c. Paranoid tip olmayan şizofreni tanısı olmamak;

1. Okuma yazması olmak;

2. Okumayı, konuşulanları anlamayı ya da doğru yanıtlamayı engelleyecek türde görme güçlüğü, işitme güçlüğü ya da bunama, zeka geriliği gibi bilişsel yetersizliği olmamak;
3. Hipertansiyon, hiperlipidemi, diyabetes mellitus dışında kronik bir bedensel hastalığı olmamak;
4. SCID-I ile geçmişte ve halen tedavi gerektirir akut ya da kronik bir psikiyatrik hastalık saptanmış olmamak;
5. Kan kortizol düzeylerini değiştiren HPA eksenini etkileyen bedensel durumu ya da hastalığı (Gebelik, Cushing Sendromu vb) olmamak;
6. Kronik inflamatuvar hastalığı ya da son iki hafta içinde geçirilmiş inflamatuvar bir hastalığı (grip, vb) olmamak;
7. Antiinflamatuvar tedavi altında olmamak.

Araştırma süresince AİBÜİBTFPK'ye yatırılan 106 hastadan 25'ine şizofreni; dezorganize türde olan ikisi, aktif psikotik tablosu nedeniyle değil tedavi düzenlenmesi için yatırılan biri dışında tümüne paranoid şizofreni tanısı koyulmuştur. Geri kalan 22 hastanın, on yıldan fazla hastalık öyküsü olan 16'sı da dışlanmış, kalan altı hasta araştırma ölçütlerine uyduğu için araştırmaya alınmıştır.

Araştırma süresince BİBRSHH'ye yatırılan 573 hastanın 169'una şizofreni tanısı koyulmuştur. 169 şizofreni hastasından 21 hastaya diğer tür şizofreni tanıları, 148 hastaya paranoid şizofreni tanısı koyulmuştur. 148 paranoid şizofreni hastasının 93'ünün hastalığı 10 yıldan uzun olduğu, 13'ünün ek psikiyatrik tanısı (9 mental retardasyon, 2 obsesif kompulsif bozukluk, 2 madde bağımlılığı) olduğu, 1'inin gebe olduğu saptanmıştır. 2 hasta araştırmaya katılmayı kabul etmediğinden araştırmaya alınmamıştır. 3 hasta da araştırma süresinde tekrar yatırılmış olduğundan araştırmaya katılmamıştır. Araştırma ölçütlerine uyan 36 paranoid şizofreni ile ilk atak psikotik bozukluk (olası kısa psikotik bozukluk, şizofreniform bozukluk) olan altı hasta araştırmaya alınmıştır. Bunlardan beşi hastane çıkışları son ölçümleri yapılmadan gerçekleştiğinden araştırmadan çıkarılmıştır. Kalan 37 hasta araştırmayı tamamlamıştır.

Her iki hastaneden toplam 43 kişi hasta gruplarını oluşturmuştur.

### **Kontrol Grubu**

BİBRSHH'de ve Abant İzzet Baysal Üniversitesi İzzet Baysal Tıp Fakültesinde çalışan stajyer öğrenci, hemşire, temizlik personeli ve idari personelden araştırmaya katılmayı kabul eden; araştırmaya alınan hastalarla yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilen 23 sağlıklı gönüllü ile kontrol grubu oluşturulmuştur.

Kontrol grubuna alınma ölçütleri:

1. Okuma yazması olmak;
2. Okumayı, konuşulanları anlamayı ya da doğru yanıtlamayı engelleyecek türde görme güçlüğü, işitme güçlüğü ya da bunama, zeka geriliği gibi bilişsel yetersizliği olmamak;
3. Hipertansiyon, hiperlipidemi, diyabetes mellitus dışında kronik bir bedensel hastalığı olmamak.
4. Psikiyatrik muayenede geçmişte ve halen tedavi gerektirir akut ya da kronik herhangi psikiyatrik hastalık saptanmamış olması.
5. Kan kortizol düzeylerini değiştiren HPA eksenini etkileyen bedensel durumu ya da hastalığı (Gebelik, Cushing Sendromu vb.) olmamak;
6. Kronik inflamatuvar hastalığı ya da son iki hafta içinde geçirilmiş inflamatuvar bir hastalığı (grip, vb) olmamak;
7. Antiinflamatuvar tedavi altında olmamak.

### **3.2 Veri Toplama Araçları**

#### **3.2.1 Sosyodemografik bilgi formu**

Araştırmacı tarafından hazırlanmış hasta ve sağlıklı gönüllülerin telefon iletişim bilgileri, yaş, cinsiyet, doğum yeri, yaşanılan yer, kardeş ve çocuk sayısı, medeni durum, eğitim ve başarı durumu, meslekleri ve çalışıp çalışmadıkları, sosyal güvenceleri ve şizofreni açısından aile öykülerini belirleyen; hasta grubu için ayrıca hastalıktan önce ve sonra medeni durum ve çalışmayı, hastalığın başlangıç tarihini kaç alevlenme ve yatış olduğunu ve sürelerini, geçmiş ilaç kullanımlarını, ailenin şizofreni hakkındaki görüşlerini, örnekleme oluşturan kişilerin depresyon yaşanan Bolu, Düzce ve Adapazarı'nda yaşadığı da göz önüne alınarak, Sorias Yaşam Olayları Ölçeğinde yer almayan (SYOÖ) son bir yıl içinde doğal afet yaşama, işkenceye maruz

kalma, tecavüze uğrama, silahlı çatışma ortamında bulunma olaylarını yaşayıp yaşamadıklarını belirleyen yarı yapılandırılmış bir bilgi toplama çizelgesidir.

### **3.2.2. DSM-IV Eksen I Bozuklukları için Yapılandırılmış Klinik Görüşme (SCID-I, Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders)**

SCID, DSM-III-R klinik bozukluklarının tanısını koymak üzere 1990'ların başında geliştirilmiş ve daha sonra güncellenmiştir. SCID-I DSM-IV klinik bozukluklarının değerlendirilebilmesi amacıyla First ve arkadaşları tarafından 1997'de geliştirilmiş, yarı yapılandırılmış bir klinik görüşme ölçeğidir. Türkçeye uyarlama geçerlik ve güvenilirlik çalışması 1999'da yapılmıştır (171). Ölçeğin birincil amacı psikiyatri hastalarında araştırma olsa da, temel bir yakınmaya vurgu yapmadan uygulanan hasta dışı şekli ve ayrıntılı alt tiplere olmaksızın uygulanan klinik şekli vardır. SCID altın standart olarak başka değerlendirme araçlarıyla karşılaştırılmak üzere kullanıldığından geçerlik verisi sınırlıdır. Klinik araştırmalarda tanıyı doğrulamak amacıyla standart görüşme olarak kabul edilmektedir. Psikiyatri hastalarında değerlendirmenin standart biçimde yapılması yani tanının güvenilir olması ve belirtilerin sistematik biçimde araştırılması için de kullanılmaktadır. Ölçek demografik bilgiler ve klinik öykü bölümleriyle başlar ve duygudurum bozuklukları, psikotik bozukluklar, madde kötüye kullanımı bozuklukları, anksiyete bozuklukları, somatoform bozukluklar, yeme bozuklukları, uyum bozuklukları olmak üzere yedi değişik tanı modülü ile devam eder. SCID değerlendirilirken hastane kayıtları, var olan tüm bilgi kaynakları ve hastanın gözlemi kullanılmalı ve sadece deneyimli hekimler tarafından uygulanmalıdır. Uygulama süresi belirtisi olmayan hastalarda bir saat, yaygın belirtisi olanlarda üç saat kadar sürmektedir (172).

### **3.2.3 Negatif Belirtileri Değerlendirme Ölçeği (SANS, Scale for the Assessment of Negative Symptoms)**

Şizofreninin negatif belirtilerinin düzeyini, dağılımını, şiddetindeki değişimi ölçmektedir. 25 madde ve beş alt ölçek içerir, alt ölçekler afektif küntleşme, aloji, apati, anhedoni ve dikkat eksikliğidir. Maddelerde altılı likert tipi ölçüm yapılmaktadır, her maddenin puanı 0-5 arasında değişmektedir. Alt ölçek maddelerinin toplanmasıyla alt ölçek toplam puanları ve alt ölçek toplam puanlarının toplanmasıyla ölçek toplam puanı elde edilmektedir. Toplam puan 0-125 arasında değişir. Görüşme-

cinin değerlendirdiği ölçeekte hasta ile yapılan görüşme, gözlemler ve hasta yakınlarından ve tedavi ekibinden alınan bilgilere dayanılır (173). Ölçeğin Türkçe formunun güvenilirlik çalışması 1991’de yapılmış, ölçeğin iç tutarlılığının bulunması geçerliğe gösterge olarak alınmıştır. Kesme puanı hesaplanmamıőtır bu nedenle sadece karşılaőtırmalı çalışmalarda anlam taşımaktadır. Türkçe geçerlik güvenilirlik makalesinde düşük eğitim düzeyinden olumsuz etkilendiği belirtilmiőtır (174).

#### **3.2.4 Pozitif Belirtileri Değerlendirme Ölçeği (SAPS, Scale for the Assessment of Positive Symptoms)**

şizofreninin pozitif belirtilerinin düzeyini, dağılımını, şiddetindeki değişimi ölçmektedir ve belirtilerin belirlenmesine yardımcı olmaktadır. 34 madde ve dört alt ölçek içerir, alt ölçekler varsanılar, sanrılar, garip davranış ve formal düşünce bozukluğudur. Maddelerde altılı likert tipi ölçüm yapılmaktadır, her maddenin puanı 0-5 arasında değişmektedir. Alt ölçek maddelerinin toplanmasıyla alt ölçek toplam puanları ve alt ölçek toplam puanlarının toplanmasıyla ölçek toplam puanı elde edilir. Toplam puan 0-170 arasında değişir. Görüşmecinin değerlendirdiği ölçeekte hasta ile yapılan görüşme, gözlemler ve hasta yakınlarından ve tedavi ekibinden alınan bilgilere dayanılmaktadır (173). Ölçeğin Türkçe formunun güvenilirlik çalışması 1991’de yapılmış, ölçeğin iç tutarlılığının bulunması geçerliğe gösterge olarak alınmıştır. Kesme puanı hesaplanmamıőtır bu nedenle sadece karşılaőtırmalı çalışmalarda anlam taşımaktadır. Eğitimli görüşmeciler tarafından uygulanırsa iyi ile mükemmel arasında görüşmeciler arası güvenilirlik gösterilmiőtır ve her ölçeğin yüksek iç tutarlılığı vardır (175).

#### **3.2.5 Çocukluk Çağı Travmaları Ölçeği (CTQ-53, Childhood trauma questionnaire)**

Çocuklukta ki duygusal, fiziksel ve cinsel istismar ile fiziksel ve duygusal ihmali değerlendiren sorular içeren kişinin kendisinin doldurduğu bir öz bildirim ölçeğidir. 1994 yılında Bernstein tarafından 70 madde olarak geliştirilmiş ve 1995 yılında 53 maddeye düşürölmüőtür. Türkçeye uyarlanması ve geçerlik-güvenilirlik çalışması 1996 yılında şar tarafından yapılmıştır. 28 maddelik formu da şar tarafından uyarlanmıőtır. Beőli likert tipi bir ölçektir. Yanıt seçenekleri (1) hiçbir zaman, (2) nadiren, (3) zaman zaman, (4) sıklıkla, (5) çok sık olarak verilmiőtır. Her soru 1-5

arası puanlandırılmaktadır. Duygusal kötüye kullanım, duygusal ihmal, fiziksel kötüye kullanım, fiziksel ihmal, cinsel kötüye kullanım alt ölçeği olmak üzere beş alt ölçeği vardır. Her bir soruya ait puanın toplanması ile alt ölçek ve alt ölçek puanlarının toplanması ile toplam puan, ayrıca ağırlıklı toplam puan hesaplanmaktadır. Duygusal ihmal maddelerine verilen puanlar ters hesaplanır (1'ler 5, 2'ler 4 vs). Ölçekte fiziksel ya da cinsel kötüye kullanım puanları 7-35, duygusal ihmal puanları 16-80, fiziksel ihmal puanları 8-40, duygusal kötüye kullanım puanları 12-60 arasında değişmektedir. Ayrıca aldatıcı özellikte olan, üç tane minimizasyon sorusunu da kapsamaktadır. Bu sorular, sonuçların daha doğru olarak değerlendirilmesi amacıyla dahil edilmiştir. Her travma tipi ile ilişkili faktörler için Cronbach alfa değerleri yüksek iç tutarlılık gösterecek şekilde 0.79-0.94 arasında değişmektedir (176, 177).

### 3.2.6 Sorias Yaşam Olayları Ölçeği (SYOÖ)

Ruhsal yönden etkili yaşam olaylarını belirlemeye yarayan bir ölçektir. Üç kaynaktan derlenmiştir. Holmes ve Rahe'nin Sosyal Yeniden Uyum Ölçme Soru Listesi, Social Readjustment Rating Questionnaire (SRRQ) envanteri tamamen alınmış (Christmas dışındaki 43 item) ve bazı sorular birden fazla soruya dönüştürülmüş, bazı sorular dilimize uygun anlatımla ifade edilmiştir. Paykel, Prusof ve Uhlenhuth'un (PUP) çizelgesindeki yaşam olayları listesi tamamen alınmış ve benzer dönüşümler yapılmıştır. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesinde Psikiyatri Kliniğinde yürütülen bir çalışmada yatan 76 hasta ile görüşülerek Türk toplumu için önemli 300'ü aşkın olay içinden en sık görülen, PUP ve SRRQ çizelgelerinde eşdeğeri olmayan 15 yeni olay eklenmiş yinelemeler ve belirti niteliği taşıyan soruların çıkarılması ile 107 maddelik bir yaşam olayları listesi oluşturulmuş, sonrasında bu yaşam olayları için distres ve uyum skorları belirlenmiştir. Böylelikle SYOÖ sadece yaşanan olayı değil aynı zamanda olay için belirlenen bir distres ve uyum skorunu da belirlemektedir. Kişinin kendisinin doldurduğu özbildirim ölçeği 107 maddeden oluşmaktadır, kişi yaşam olayını yaşadığını yazdığında o olaya ait distres ve uyum skorunu almış olmaktadır. Ölçeğin toplam distres ve uyum puanı her maddeye ait skorun toplanmasıyla elde edilmektedir (103, 104, 106).

### 3.3. Yöntem

#### 3.3.1. Uygulayıcılar

Araştırma boyunca BİBRSHH'ye ve AİBÜİBTFPK'ye yatırılan hastaların günlük takibi, yatışlarının birinci günü, ikinci günü ve çıkmadan bir gün önce alınan kanların santrifüje edilmesi ve soğuk zincire uyarak -70°C'de saklanması için taşınması, DSM-IV ölçütlerine göre paranoid şizofreni tanısının koyulması ve dışlama ölçütleri göz önünde bulundurularak uygun hastaların seçimi, hastanın yasal temsilcisine ve kendisine araştırmaya katılmalarının teklif edilmesi, hasta aileleri ile görüşme yapılması, hastalara SCID, SANS (yatış ve çıkış değerlendirmesi toplam iki ölçüm), SAPS (yatış ve çıkış değerlendirmesi toplam iki ölçüm), ÇÇTÖ, SYOÖ uygulanması araştırmacı tarafından yapılmıştır.

#### 3.3.2. Uygulama

##### Hasta grubu

Her gün Bolu İzzet Baysal Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Hastanesine ve Abant İzzet Baysal Üniversitesi İzzet Baysal Tıp Fakültesi Psikiyatri kliniğine yatan hastalar kaydedilmiştir. Önceki gün saat 20:00 ile içinde bulunulan gün saat 20:00 arasında yatan ön tanısı şizofreni, şizofreni spektrum bozuklukları olan tüm hastalardan DSM-IV tanı ölçütlerine göre paranoid şizofreni tanısı koyulan ve dışlama ölçütleri göz önünde bulundurularak araştırmaya uygun olanlara ve birinci derece yakınlarına araştırma hakkında bilgi verilerek, araştırmaya katılmaları teklif edilmiştir. Araştırmaya katılmayı birinci derece yakınları ve/veya kendileri kabul eden hastalar iki hasta grubundan birine katılmıştır. 0-5 yıllık hasta grubuna ilk atak psikoz (olası kısa psikotik bozukluk ya da şizofreniform bozukluk), beş yıl ve beş yıldan az hastalık öyküsü olan paranoid şizofreni hastaları alınmıştır. 6-10 yıllık hasta grubuna, hastalık süresi en az altı, en çok on yıl olan paranoid şizofreni hastaları alınmıştır. Araştırmaya katılmayı birinci derece yakınları ve/veya kendileri kabul eden hastaların yazılı onamları alınmıştır. Yattıkları süre içerisinde ve çıkışlarında aileleri ile yüzyüze ilişki olanağı bulunamayan iki hastanın yakınlarından telefonda onam alınmıştır. Mesai saatleri içinde yatanların tanıları aynı gün, mesai saatlerinden sonra yatanların tanıları ertesi gün klinik gözlem ve ailelerinden alınan bilgiler de kullanılarak SCID-I ile doğrulanmıştır. Hastaların yatışlarının ertesi günü sabah saat 08:00'de, 12 saatlik

yemek ve sigara perhizi sonrası kanda serum kortizol düzeyini saptamak üzere sağ/sol kol antekübital venden 5cc kan alınmıştır. Serumda kortizol düzeyinin ölçüldüğü ilk gün (hastanın yattığı ve 12 saatlik açlığın sağlandığı ilk gün) şizofreni belirtilerinin şiddetini belirlemek amacıyla SANS ve SAPS uygulanmıştır. Hastanın yatışının üçüncü gününde sabah serum kanında kortizol ölçümü için kan alınması aynı şekilde tekrarlanmıştır. Hastalar yattıkları süre içerisinde aileleri görüşmeye çağırılmış; SCID, SANS, SAPS, ÇÇTÖ, SYOÖ'ye bilgi sağlamak amacı hastayı ziyarete gelen yakınları ile yüzyüze, ziyarete gelmeyenlerle telefonda görüşülmüştür. Alınan bilgiler doğrulanmış ve eksik bilgiler tamamlanmıştır. Hastaların çıkmalarından birkaç gün önce ÇÇTÖ ve SYOÖ uygulanmıştır. Üzerinde yazılı yönergesi olan ölçekler hastalara ayrı zamanlarda verilmiş, nasıl dolduracakları anlatılarak doldurmaları istenmiş, sonrasında tek tek üzerinden geçerek kontrol edilmiştir. Bazı hastalarda ölçekler baştan sona görüşmecinin okuması ve hastanın yanıt vermesiyle doldurulmuştur. Hastalar hastaneden çıkarılmadan bir gün önce serum kanında kortizol düzeyleri üçüncü kez aynı şekilde ölçülmüş, aynı gün şizofreni belirtilerinin şiddetini ve değişimini belirlemek amacıyla SANS ve SAPS uygulanmıştır.

### **Kontrol grubu**

Kontrol grubunu oluşturan sağlıklı gönüllülerden sosyodemografik veri formu, ÇÇTÖ ve SYOÖ'yü doldurmaları istenmiştir. Bir kez 12 saatlik yemek ve sigara perhizi sonrasında sabah saat 08:00'de serum kanında kortizol düzeyine bakmak amacıyla sağ/sol kol antekübital venden 5cc kan alınmıştır.

### **Serum kortizol düzeylerinin saptanacağı kanların toplanması ve saklanması**

Alınan kanlar en fazla 30 dakika içinde 4000 devir/dakikada on dakika santrifüje edilmiş ve serumu ayrılarak analiz edilene kadar Abant İzzet Baysal Üniversitesi İzzet Baysal Tıp Fakültesi Biyokimya laboratuvarında -70°C'de saklanmıştır.

### **Kan kortizol düzeylerinin saptanması**

AİBÜ İzzet Baysal Bolu Araştırma ve Uygulama Hastanesi Merkez laboratuvarında Doç. Dr. Erdinç Serin tarafından gerçekleştirilmiştir. Serum kortizolünün kantitatif düzeyleri kemilüminesan mikropartikül immünolojik yöntemle, Abbot

kiti (Chicago, IL, USA; katalog numarası B8D15T) kullanılarak, Abbot CI8200 (Chicago, IL, USA) otoanalizöründe çalışılmıştır. Testin analitik hassasiyeti 1 µg/dl'nin altında ve doğrusalılığı 59.8 µg/dl'ye kadardır. Testin gün içi tekrarlanabilirliği %2.6, günlerarası tekrarlanabilirliği %3.72'dir. Ölçüm yapılan kitin referans aralığı sabah saatleri için 5-25 µg/dl arasındadır.

### 3.4.1 Analizler

İstatistik analizler için International Business Machines Statistical Package for the Social Sciences Statistics 18 (IBM SPSS Statistics 18) versiyonu kullanılmıştır (178). Analizlere toplam 66 birey dahil edilmiştir. Betimleyici istatistiklerde, örneklemin sosyodemografik ve klinik özelliklerinde sürekli olmayan değişkenlerde gruplar arası fark olup olmadığı ki-kare analizi ile incelenmiştir. Sürekli değişkenlerde gruplar arası fark olup olmadığı tek yönlü varyans analizleri ile incelenmiş; gruplar arası ileri karşılaştırmalar Tukey's Honestly Significant Difference Test, Tukey Dürüstçe Fark Testi (Tukey's HSD) yöntemi ile yapılmıştır. Çalışma değişkenleri arasındaki korelasyonların incelenmesinin ardından, 0-5 yıllık hasta grubu, 6-10 yıllık hasta grubu ve kontrol grubu arasında pozitif ve negatif hastalık belirtileri, yaşam olayları, çocukluk çağı travmaları ve kortizol düzeyleri açısından farklılık olup olmadığı tek ya da çok değişkenli varyans analizleri ile incelenmiştir. Analizlerde üç eşdeğişkenin etkisi kontrol edilmiştir: Cinsiyet, yaş ve öğrenim süresi (yıl). Ek olarak, kortizol değerleri ile ilişkili olarak yapılan analizlerde, ilaç kullanma durumu kontrol edilmiştir. Gruplar arası ileri karşılaştırmalar Tukey's HSD yöntemi ile yapılmıştır. Box M testi kullanılarak değerlendirilen varyans-kovaryans matrislerinin homojenliği varsayımının sağlandığı görülmüştür. Birleştirilmiş bağımlı değişkenler (Örn. SAPS alt ölçek puanları, SANS alt ölçek puanları, yaşam olaylarının sayısı, uyum puanı ve distres puanı) kullanıldığında, her bağımlı değişkenin temel etkisinin incelenmesi amacıyla alfa değerleri üzerinde bir Bonferroni düzeltmesi yapılmış, buna göre yeni alfa değerleri atanmıştır. Psikotik hastalık belirtileri için çalışmada kullanılan iki değerlendirme ve kortizol düzeyleri için üç ölçüm zamanında değişkenlerde bir farklılık oluşup oluşmadığı da zamanın grup içi değişken olarak alındığı tekrarlı ölçümler ile kovaryans analizi ile incelenmiştir. Hasta grubunda hiyerarşik regresyon analizleri kullanılarak hastalığındaki alevlenme sayısının ve kortizol değere-

rinin çocukluk çağı travmaları ve yaşam olayları ile ilişkileri araştırılmıştır. Yaşam olayları, çocukluk çağı travmaları ve kortizol düzeylerinin psikotik belirtilerin şiddeti ile ilişkilerinin incelenmesi amacıyla bir dizi hiyerarşik regresyon analizi uygulanmıştır. Hasta gruplarında hastalığın pozitif ve negatif belirtilerinde yatış değerlendirmesinden çıkış değerlendirmesine değişimlerin birbirleri ve birinci ölçümden üçüncü ölçüme kortizol değerlerindeki değişim ile olan ilişkilerinin belirlenmesi amacıyla Pearson çarpım-moment korelasyon analizi yapılmıştır.

Analizler için gerekli örneklem sayısı belirlenirken varyans analizlerinde her hücrede bağımlı değişken sayısından fazla gözlem olması gerektiği, ayrıca gruplardaki katılımcı sayılarının görece denk olduğu ve aykırı değerlerin olmadığı analizlerde, normallik varsayımının karşılanması için hata için serbestlik derecesinin 20 olmasının analizin sağlamlığını sağladığı bilgisi göz önünde bulundurulmuştur (179).

### **Analizlerin Yapılması**

Verilerin istatistik değerlendirilmesi, araştırmanın planlanması aşamasından itibaren istatistik konuların danışıldığı Uzman Klinik Psikolog Gözde Koçak tarafından gerçekleştirilmiştir.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Örneklemen Demografik ve Klinik Özellikleri

Araştırma süresi içinde yatan hastalardan araştırma ölçütlerini karşılayan 21 hasta 0-5 yıllık hasta grubunu, 22 hasta 6-10 yıllık hasta grubunu, yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş 23 kişi kontrol grubunu oluşturmuş; araştırmaya toplam 66 kişi katılmıştır.

Örneklemen %25.76'sı ( $n = 17$ ) kadın, %74.24'ü ( $n = 49$ ) erkekti.

Hastaların %88.37'si ( $n = 38$ ) Bolu merkez ilçesinin dışından sevk edilmiştir.

Örneklemen sosyo demografik ve klinik özelliklerinde sürekli olmayan değişkenlerde gruplar arası fark olup olmadığı ki-kare analizi ile incelenmiştir. Bulgular Tablo 4.1'de gösterilmiştir.

Cinsiyet açısından gruplar arasında fark olmadığı görülmüştür.

Doğum yerinin köy ilçe ya da şehir olması bakımından gruplar arasında bir fark olmadığı saptanmıştır. Kişilerin doğduğu ve son on yıldır yaşadıkları yer açısından gruplar arasında fark saptanmamıştır.

Hasta gruplarının hastalık öncesindeki ve sonrasındaki medeni durumları arasında fark saptanmamıştır. Buna karşılık araştırma döneminde hastalarda bekarların, kontrol grubunda evlilerin daha fazla olduğu görülmüştür.

Öğrenim durumu açısından hasta gruplarının daha düşük öğrenim düzeyinde olduğu, ayrıca lise ve yüksek öğrenimini tamamlamış olanların beklenenden daha az olduğu, öte yandan kontrol grubunda ise beklenenden daha az oranda ilkokul ve ortaokul mezunu olduğu saptanmıştır.

Meslek sahibi olma durumuna bakıldığında hasta gruplarında beklenenden daha az hastanın meslek sahibi olduğu görülmüş, hasta gruplarının hastalıktan önce ve hastalıktan sonra çalışma durumları arasında fark saptanmamıştır. Mevcut iş durumu değerlendirildiğinde hasta gruplarında beklenenden daha çok hastanın işsiz olduğu buna karşılık kontrol grubunda ise çalışan sayısının beklenenden yüksek olduğu görülmüştür.

Sosyal güvence bakımından gruplar arasında ileri derecede anlamlı fark olduğu görülmektedir. 0-5 yıllık hasta grubunda sosyal güvencesi olmayanların ve devlet sosyal güvencesi olanların (Yeşil Kartlı) büyük bir oranda olduğu, 6-10 yıllık hasta grubunda sosyal güvencesi olmayanların çok düşük olduğu görülmüştür.

**Tablo 4.1.** Sürekli olmayan değişkenlerin sıklıkları ve yüzdeleri.

|                                      |         | 0-5 yıllık hasta grubu |      | 6-10 yıllık hasta grubu |      | Kontrol grubu |      | sd | $\chi^2$ |
|--------------------------------------|---------|------------------------|------|-------------------------|------|---------------|------|----|----------|
|                                      |         | N                      | %    | N                       | %    | N             | %    |    |          |
| <b>Cinsiyet</b>                      | Kadın   | 6                      | 28.6 | 5                       | 22.7 | 6             | 26.1 | 2  | 0.19     |
|                                      | Erkek   | 15                     | 71.4 | 17                      | 77.3 | 17            | 73.9 |    |          |
| <b>Doğum yeri</b>                    | Köy     | 9                      | 42.9 | 5                       | 22.7 | 4             | 17.4 | 4  | 4.27     |
|                                      | İlçe    | 7                      | 33.3 | 8                       | 36.4 | 10            | 43.5 |    |          |
|                                      | Şehir   | 5                      | 21.7 | 9                       | 39.1 | 9             | 39.1 |    |          |
| <b>Son 10 yıldır yaşanılan yer</b>   | Kırsal  | 13                     | 61.9 | 7                       | 31.8 | 8             | 34.8 | 2  | 4.83     |
|                                      | Kentsel | 8                      | 38.1 | 15                      | 68.2 | 15            | 65.2 |    |          |
| <b>Hastalık öncesi medeni durum</b>  | Bekar   | 18                     | 85.7 | 16                      | 72.2 | -             | -    | 1  | 1.10     |
|                                      | Evli    | 3                      | 14.3 | 6                       | 27.3 | -             | -    |    |          |
| <b>Hastalık sonrası medeni durum</b> | Bekar   | 18                     | 85.7 | 18                      | 81.8 | -             | -    | 1  | 0.12     |
|                                      | Evli    | 3                      | 14.3 | 4                       | 18.2 | -             | -    |    |          |
| <b>Geçerli/son medeni durum</b>      | Bekar   | 18                     | 85.7 | 18                      | 81.8 | 11            | 47.8 | 2  | 9.50**   |
|                                      | Evli    | 3                      | 14.3 | 4                       | 18.2 | 12            | 52.2 |    |          |

sd = Serbestlik Derecesi

\* $p < .05$ , \*\* $p < .01$

**Tablo 4.1.** Sürekli olmayan değişkenlerin sıklıkları ve yüzdeleri (devam).

|                                   |                    | 0-5 yıllık hasta grubu |      | 6-10 yıllık hasta grubu |      | Kontrol grubu |      | Sd | $\chi^2$ |
|-----------------------------------|--------------------|------------------------|------|-------------------------|------|---------------|------|----|----------|
|                                   |                    | N                      | %    | N                       | %    | N             | %    |    |          |
| <b>Öğrenim durumu</b>             | İlkokul mezunu     | 6                      | 28.6 | 8                       | 36.4 | 3             | 13.0 | 6  | 12.79*   |
|                                   | Ortaokul mezunu    | 8                      | 38.1 | 6                       | 27.3 | 4             | 17.4 |    |          |
|                                   | Lise mezunu        | 7                      | 33.3 | 8                       | 36.4 | 12            | 52.2 |    |          |
|                                   | Üniversite mezunu  | 0                      | 0.0  | 0                       | 0.0  | 4             | 17.4 |    |          |
| <b>Meslek sahibi olma</b>         | Mesleği olanlar    | 6                      | 28.6 | 7                       | 31.8 | 20            | 87.0 | 2  | 19.33**  |
|                                   | Mesleği olmayanlar | 15                     | 71.4 | 15                      | 68.2 | 3             | 13.0 |    |          |
| <b>Hastalık öncesi iş durumu</b>  | Çalışmıyor         | 11                     | 52.4 | 8                       | 36.4 | -             | -    | 1  | 1.12     |
|                                   | Çalışıyor          | 10                     | 47.6 | 14                      | 63.6 | -             | -    |    |          |
| <b>Hastalık sonrası iş durumu</b> | Çalışmıyor         | 16                     | 76.2 | 19                      | 86.4 | -             | -    | 1  | 0.73     |
|                                   | Çalışıyor          | 5                      | 23.8 | 3                       | 13.6 | -             | -    |    |          |
| <b>Geçerli/son iş durumu</b>      | Çalışmıyor         | 16                     | 76.2 | 19                      | 86.4 | 3             | 13.0 | 2  | 29.12**  |
|                                   | Çalışıyor          | 5                      | 23.8 | 3                       | 13.6 | 20            | 87.0 |    |          |
| <b>Sosyal güvence</b>             | Emekli sandığı     | 2                      | 9.5  | 4                       | 18.2 | 3             | 13.0 | 8  | 27.35**  |
|                                   | SSK                | 4                      | 19.0 | 8                       | 36.4 | 19            | 82.6 |    |          |
|                                   | Bağ-Kur            | 2                      | 9.5  | 2                       | 9.1  | 0             | 0.0  |    |          |
|                                   | Yeşil kart         | 7                      | 33.3 | 7                       | 31.8 | 0             | 0.0  |    |          |
|                                   | Yok                | 6                      | 28.6 | 1                       | 4.5  | 1             | 4.3  |    |          |
|                                   |                    |                        |      |                         |      |               |      |    |          |

\* $p < .05$ , \*\* $p < .01$

**Tablo 4.1.** Sürekli olmayan değişkenlerin sıklıkları ve yüzdeleri (devam).

|                                        |                              | 0-5 yıllık hasta grubu |      | 6-10 yıllık hasta grubu |      | Kontrol grubu |   | Sd | $\chi^2$ |
|----------------------------------------|------------------------------|------------------------|------|-------------------------|------|---------------|---|----|----------|
|                                        |                              | N                      | %    | N                       | %    | N             | % |    |          |
| <b>Ailenin hastalıktan etkilenmesi</b> | Hafif                        | 7                      | 33.3 | 2                       | 9.1  | -             | - | 2  | 9.32**   |
|                                        | Orta                         | 10                     | 47.6 | 6                       | 27.3 | -             | - |    |          |
|                                        | Ağır                         | 4                      | 19.0 | 14                      | 63.6 | -             | - |    |          |
| <b>Yatış öncesinde ilaç kullanımı</b>  | İlaç var                     | 7                      | 33.3 | 10                      | 45.5 | -             | - | 1  | 0.66     |
|                                        | İlaç yok                     | 14                     | 66.7 | 12                      | 54.5 | -             | - |    |          |
| <b>Yatış öncesinde kullanılan ilaç</b> | Atipik antipsikotik          | 4                      | 19.0 | 8                       | 36.4 | -             | - | 3  | 1.80     |
|                                        | Tipik antipsikotik           | 2                      | 9.5  | 1                       | 4.5  | -             | - |    |          |
|                                        | Atipik ve tipik antipsikotik | 1                      | 4.8  | 1                       | 4.5  | -             | - |    |          |

\* $p < .05$ , \*\* $p < .01$

0-5 yıllık hasta grubundaki hastaların ailelerinin yaşam biçiminin hastalıktan %33.3'ünde ( $n = 7$ ) hafif, %47.6'sında ( $n = 10$ ) orta, %19.1'inde ( $n = 4$ ) ağır olarak etkilendiği saptanmıştır. 6-10 yıllık hasta grubundaki ailelerin ise %9.1'inde ( $n = 2$ ) hafif, %27.3'ünde ( $n = 6$ ) orta, %63.6'sında ( $n = 14$ ) ağır olarak etkilendiği; 6-10 yıllık hasta grubunun ailelerinin hastalıktan anlamlı olarak ( $p < .01$ ) daha fazla etkilendiği görülmüştür.

43 hastanın %60.5'inin ( $n = 26$ ) ilaç kullanmadığı, %11.63'ünün ( $n = 5$ ) düzensiz olmak üzere %39.54'ünün ( $n = 17$ ) ilaç kullandığı, ilaç kullananların %27.91'inin ( $n = 12$ ) atipik antipsikotik, %6.98'inin ( $n = 3$ ) tipik antipsikotik, %4.65'inin ( $n = 2$ ) atipik ve tipik antipsikotik kullandığı görülmüştür. Yatış öncesinde ilaç kullanıp kullanmama ve kullanılan antipsikotik ilacın tipi açısından hasta grupları arasında fark saptanmamıştır.

Örneklemin sosyo demografik ve klinik özelliklerinde sürekli değişkenlerde gruplar arası fark olup olmadığı tek yönlü varyans analizleri ile incelenmiştir. Gruplar arası ileri karşılaştırmalar Tukey's HSD yöntemi ile yapılmıştır. Bulgular Tablo 4.2'de gösterilmiştir.

Yaş incelendiğinde 6-10 yıllık hasta grubunun (Ortalama (Ort.) = 31.91, Standart Sapma (SS) = 5.87) 0-5 yıllık hasta grubundan (Ort = 24.19, SS = 3.23) daha yüksek yaşta oldukları; kontrol grubunun yaşlarının (Ort = 28.09, SS = 6.37) ise hasta gruplarından anlamlı şekilde farklı olmadığı görülmüştür.

Kardeş sayısı bakımından hasta ve kontrol grupları arasında bir fark olmaması bu başlık açısından hasta grubunun sağlıklı toplumdan farkı olmadığını düşündürmüştür.

Gruplar arasında çocuk sayısı ve öğrenim süresi bakımından kontrol grubu lehine anlamlı bir farklılık saptanmıştır. Öğrenim süresinin kontrol grubunda 6-10 yıllık hasta grubundan daha yüksek olduğu, 0-5 yıllık hasta grubunda ise diğer iki gruptan farklı olmadığı görülmüştür.

Alevlenme ve yatırılarak tedavi sayısı bakımından 6-10 yıllık hasta grubu lehine anlamlı bir farklılık saptanmış, öte yandan araştırma sırasındaki yatış süresi bakımından hasta grupları arasında anlamlı bir farklılık görülmemiştir. 0-5 yıllık hasta grubunda bir hastanın amcasının oğlunda, bir hastanın babasının halasının oğlunda;

**Tablo 4.2.** Sürekli değişkenlerin ortalama, standart sapma ve aralıkları.

|                              | 0-5 yıllık hasta grubu |            |           |          | 6-10 yıllık hasta grubu |            |           |          | Sağlıklı gönüllüler |            |           |          | sd    | <i>F</i> |
|------------------------------|------------------------|------------|-----------|----------|-------------------------|------------|-----------|----------|---------------------|------------|-----------|----------|-------|----------|
|                              | <i>N</i>               | <i>Ort</i> | <i>SS</i> | <i>A</i> | <i>N</i>                | <i>Ort</i> | <i>SS</i> | <i>A</i> | <i>N</i>            | <i>Ort</i> | <i>SS</i> | <i>A</i> |       |          |
| <b>Yaş</b>                   | 21                     | 24.19      | 3.23      | 19-32    | 22                      | 31.91      | 5.87      | 21-42    | 23                  | 28.09      | 6.37      | 18-41    | 2, 63 | 11.04**  |
| <b>Kardeş sayısı</b>         | 21                     | 3.67       | 1.68      | 0-6      | 22                      | 3.64       | 1.79      | 0-8      | 23                  | 3.17       | 1.53      | 0-7      | 2, 63 | 0.62     |
| <b>Çocuk sayısı</b>          | 21                     | 0.10       | 0.30      | 0-1      | 22                      | 0.59       | 0.85      | 0-2      | 23                  | 0.74       | 1.01      | 0-3      | 2, 63 | 3.92*    |
| <b>Öğrenim süresi (yıl)</b>  | 21                     | 8.71       | 2.55      | 5-14     | 22                      | 8.14       | 2.70      | 5-11     | 23                  | 10.52      | 2.81      | 5-15     | 2, 63 | 4.82*    |
| <b>Alevlenme sayısı</b>      | 21                     | 2.48       | 1.12      | 1-5      | 22                      | 5.36       | 3.86      | 2-15     | -                   | -          | -         | -        | 1, 41 | 10.86**  |
| <b>Yatış sayısı</b>          | 21                     | 1.95       | 1.40      | 1-6      | 22                      | 5.91       | 5.81      | 1-25     | -                   | -          | -         | -        | 1, 41 | 9.24**   |
| <b>Son yatış süresi(gün)</b> | 21                     | 47.96      | 18.14     | 21-77    | 22                      | 47.64      | 28.93     | 15-124   | -                   | -          | -         | -        | 1, 41 | 0.002    |

A. =Aralık

\* $p < .05$ , \*\* $p < .01$

6-10 yıllık hasta grubunda bir hastanın kardeşinde, bir hastanın babasında, bir hastanın amcasının kızında; kontrol grubunda bir kişinin halasının oğlunda şizofreni olduğu görülmüştür.

Bilinen bedensel hastalığı olan bir hastanın 0-5 yıllık hastalık grubunda olduğu; kontrol altında diyabetes mellitus tip II ve hiperlipidemisi olduğu görülmüştür.

Örneklemi oluşturan kişilerin %62.12'sinin ( $n = 41$ ) depresyon yaşanan Bolu, Düzce ve Adapazarı'nda yaşadığı da göz önüne alınarak, Sorias Yaşam Olayları Ölçeğinde yer almayan, son bir yıl içinde doğal afet yaşama, işkenceye maruz kalma, tecavüze uğrama, silahlı çatışma ortamında bulunma olayları sorulmuş, örnekleme bu olayları yaşadığını bildiren olmamıştır.

#### **4.2. Grup farklılıklarının incelenmesi**

Beş temel bağımlı değişken üzerinde tek ya da çok değişkenli kovaryans analizleri uygulanmıştır: Pozitif hastalık belirtileri, negatif hastalık belirtileri, yaşam olayları, çocukluk çağı travmaları ve kortizol değerleri. Analizlerde üç eşdeğişkenin etkisi kontrol edilmiştir: Cinsiyet, yaş ve öğrenim süresi (yıl). Buna ek olarak, kortizol değerleri ile ilişkili olarak yapılan analizlerde, literatürde ilişkili olduğu gösterilen (73, 76, 77, 83, 85, 97, 98, 99) ilaç kullanma durumu kontrol edilmiştir. Değişkenler eşit olmayan  $n$  için hücrelerin örneklem boyutları ile ağırlıklandırıldığı SPSS 18 General linear models, genel doğrusal modeller (GLM) ile analiz edilmiştir.

Analizin uygulandığı veride eksik veriye ya da tek değişkenli ya da  $\alpha = .001$ 'de çok değişkenli hücre içi aykırı değerlere rastlanmamıştır. Analizlerde toplam 66 birey kullanılmıştır. Normal dağılım, varyans-kovaryans matrislerinin homojenliği, doğrusallık varsayımlarının değerlendirilmesi olumlu sonuç vermiştir. Eşdeğişkenlerin kovaryans analizi için yeterli düzeyde güvenilir olduğu düşünülmüştür.

#### **4.3. Pozitif ve Negatif Hastalık Belirtileri ile İlgili Bulgular**

##### **4.3.1. Pozitif Hastalık Belirtileri ile İlişkili Bulgular**

Beş bağımlı değişken (varsanılar, sanrılar, garip davranışlar, yapısal düşünce bozukluğu ve toplam ölçek puanı) üzerinde bir gruplar-arası çok değişkenli kovaryans analizi uygulanmıştır. Bağımlı değişkenler bir bütün olarak şizofreninin pozitif belirtileri

olarak etiketlenmişlerdir. Örnekleme oluşturan kişilerin katıldığı grup bağımsız değişken olarak kullanılmıştır.

Analiz için SPSS 18 çok değişkenli GLM kullanılmıştır. Box M testi kullanılarak değerlendirilen varyans-kovaryans matrislerinin homojenliği varsayımının sağlandığı görülmüştür.

İlk olarak, hastaların yatış değerlendirmeleri incelenmiş, Wilks ölçütü kullanıldığında, birleştirilmiş bağımlı değişkenlerinin grup değişkeni tarafından istatistiksel olarak anlamlı şekilde etkilenmedikleri görülmüş [Wilks' lambda = .81,  $F(5, 34) = 1.62$ ], bu nedenle, her temel etkinin katkısı daha ileri incelenmemiştir. Eşdeğişkenler arasından cinsiyetin bağımlı değişkenler üzerinde anlamlı kontrol sağladığı bulunmuştur [Wilks' lambda = .69,  $F(5, 34) = 3.03$ ,  $p < .05$ ,  $\eta^2 = .31$ ].

İkinci olarak, çıkış (çıkmadan önceki günkü) değerlendirmeleri incelenmiştir. Wilks ölçütü kullanıldığında, birleştirilmiş bağımlı değişkenlerin grup değişkeni tarafından istatistiksel olarak anlamlı şekilde etkilenmedikleri görülmüş, [Wilks' lambda = .84,  $F(4, 35) = 1.65$ ], bu nedenle, her temel etkinin katkısı daha ileri incelenmemiştir. Eşdeğişkenler arasından yaşın bağımlı değişkenler üzerinde anlamlı kontrol sağladığı bulunmuştur [Wilks' lambda = .74,  $F(4, 35) = 3.12$ ,  $p < .05$ ,  $\eta^2 = .26$ ].

#### 4.3.2. Negatif Hastalık Belirtileri ile İlişkili Bulgular

Altı bağımlı değişken (duygulanımda düzleşme, aloji, avolüsyon, anhedoni, dikkat ve toplam ölçek puanı) üzerinde gruplar-arası çok değişkenli kovaryans analizi uygulanmıştır. Bağımlı değişkenler bir bütün olarak şizofreninin negatif belirtileri olarak etiketlenmişlerdir. Örnekleme oluşturan kişilerin katıldığı grup bağımsız değişken olarak kullanılmıştır.

Analiz için SPSS 18 çok değişkenli GLM kullanılmıştır. Box M testi kullanılarak değerlendirilen varyans-kovaryans matrislerinin homojenliği varsayımının sağlandığı görülmüştür.

İlk olarak, hastaların yatış değerlendirmeleri incelenmiş, Wilks ölçütü kullanıldığında, birleştirilmiş bağımlı değişkenlerin grup değişkeni tarafından istatistiksel olarak anlamlı şekilde etkilenmedikleri görülmüş [Wilks' lambda = .90,  $F(5, 34) = 0.72$ ], bu nedenle her temel etkinin katkısı daha ileri incelenmemiştir.

İkinci olarak, çıkış değerlendirmeleri incelenmiştir, Wilks ölçütü kullanıldığında, birleştirilmiş bağımlı değişkenlerin grup değişkeni tarafından istatistiksel olarak anlamlı şekilde etkilenedikleri görülmüş [Wilks' lambda = .82,  $F(5, 34) = 1.51$ ], bu nedenle her temel etkinin katkısı daha ileri incelenmemiştir.

#### 4.4. Yaşam Olayları ile İlişkili Bulgular

Yapılan analizlerde yaşam olayı sayısı ile yaşam olaylarının distres puanları ve uyum puanları bağımlı değişkenler olarak kullanılmıştır. Birleştirilmiş üç bağımlı değişken (yaşam olayı sayısı, yaşam olaylarının distres puanları ve yaşam olaylarının uyum puanları) üzerinde gruplar-arası çok değişkenli kovaryans analizi uygulanmıştır. Örneklemi oluşturan kişilerin katıldığı grup bağımsız değişken olarak kullanılmıştır. Sonuçlar incelenirken uyum puanlarının tersine kodlandığı, uyum yapma güçlüğüne derecesini ifade ettiği, yüksek uyum puanının düşük uyum düzeyini ve düşük uyum puanının yüksek uyum düzeyini gösterdiği dikkate alınmalıdır.

Her bağımlı değişkenin temel etkisinin incelenmesi amacıyla alfa değerleri üzerinde bir Bonferroni düzeltmesi yapılmıştır; buna göre alfa değeri  $.05/3 = .016$  olarak atanmıştır.

##### 4.4.1. Yatırılma Öncesi Bir Ay İçindeki Yaşam Olayları

Wilks ölçütü kullanıldığında, birleştirilmiş bağımlı değişkenlerin grup değişkeni tarafından istatistiksel olarak anlamlı şekilde etkilendiği görülmüş, [Wilks' lambda = .74,  $F(6, 116) = 3.21$ ,  $p < .01$ ,  $\eta^2 = .14$ ], her bağımlı değişkenin temel etkisi incelendiğinde, yatırılma öncesi bir ay içindeki yaşam olaylarının distres puanı [ $F(2, 60) = 6.52$ ,  $p < .016$ ,  $\eta^2 = .18$ ] ve uyum puanında [ $F(2, 60) = 6.36$ ,  $p < .016$ ,  $\eta^2 = .18$ ] anlamlı grup farklılıkları olduğu görülmüştür. Yaşam olaylarının sayısında anlamlı bir grup farklılığı gözlenmemiştir.

Bildirilen distres puanı ile ilgili olarak, 0-5 yıllık hasta grubunun kontrol grubundan ve benzer şekilde, 6-10 yıllık hasta grubunun kontrol grubundan daha yüksek distres puanı aldıkları bulunmuştur. Aynı patern, uyum puanları ile ilgili olarak da elde edilmiştir; kontrol grubunun, 0-5 yıllık hasta grubu ve 6-10 yıllık hasta gruplarından anlamlı şekilde daha düşük uyum puanı aldıkları görülmüştür. Ancak, hasta grupları arasında anlamlı farklılıklar bulunmamıştır. En fazla yaşam olayını 0-5 yıllık hasta grubu bildirmiş, onu 6-10 yıllık hasta grubu ve kontrol grubu izlemiş ancak bildirilen yaşam

olayı sayısında gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Eşdeğişkenler olan cinsiyet, yaş ve öğrenim süresinin (yıl) anlamlı kontrol sağlamadığı görülmüştür.

**Tablo 4.3.** Yatırılma öncesi bir ay içindeki yaşam olayları karşılaştırması ( $N = 66$ )

| Bağımlı değişken | 0-5 yıllık hasta grubu |       | 6-10 yıllık hasta grubu |       | Kontrol grubu |       | Sd    | Tek değişkenli $F$ | Kısmi etakare |
|------------------|------------------------|-------|-------------------------|-------|---------------|-------|-------|--------------------|---------------|
|                  | Ort                    | SH    | Ort                     | SH    | Ort           | SH    |       |                    |               |
| Sayı             | 1.43                   | 0.24  | 1.27                    | 0.23  | 0.57          | 0.21  | 2, 60 | 4.19               | .12           |
| Distres puanı    | 84.63                  | 13.19 | 77.17                   | 12.70 | 26.09         | 11.97 | 2, 60 | 6.52**             | .18           |
| Uyum puanı       | 75.68                  | 11.82 | 69.36                   | 11.38 | 23.95         | 10.73 | 2, 60 | 6.36**             | .18           |

SH = Standart Hata

\*\*  $p < .016$

#### 4.4.2. Yatırılma Öncesi Üç Ay İçindeki Yaşam Olayları

Wilks ölçütü kullanıldığında, birleştirilmiş bağımlı değişkenlerin grup değişkeni tarafından istatistiksel olarak anlamlı şekilde etkilendiği görülmüştür [Wilks' lambda = .74,  $F(6, 116) = 3.08$ ,  $p < .01$ ,  $\eta^2 = .14$ ], her bağımlı değişkenin temel etkisi incelendiğinde,  $\alpha \leq .016$  düzeyinde yatırılma öncesi üç ay içindeki yaşam olaylarının sayısında [ $F(2, 60) = 2.55$ ], distres puanında [ $F(2, 60) = 4.29$ ] ve uyum puanında [ $F(2, 60) = 4.26$ ] anlamlı grup farklılıkları olmadığı görülmüştür. Eşdeğişkenler olan cinsiyet, yaş ve öğrenim süresinin (yıl) anlamlı kontrol sağlamadığı görülmüştür.

#### 4.4.3. Yatırılma Öncesi Altı Ay İçindeki Yaşam Olayları

Wilks ölçütü kullanıldığında, birleştirilmiş bağımlı değişkenlerin grup değişkeni tarafından istatistiksel olarak anlamlı şekilde etkilendiği görülmüştür [Wilks' lambda = .72,  $F(6, 116) = 3.38$ ,  $p < .01$ ,  $\eta^2 = .15$ ]. Ancak, her bağımlı değişkenin temel etkisi incelendiğinde, eşdeğişkenler için kontrol sağlandıktan sonra, her ne kadar son iki değişken istatistiksel anlamlılığa yakın olsa da,  $\alpha \leq .016$  düzeyinde yatırılma öncesi altı ay içindeki yaşam olaylarının sayısı [ $F(2, 60) = 1.29$ ], distres puanı [ $F(2, 60) = 2.80$ ] ve uyum puanının [ $F(2, 60) = 2.72$ ] tümünün grup değişkeni üzerinde anlamlı olmayı sür-

dürmedikleri görülmüştür. Eşdeğişkenler olan cinsiyet, yaş ve öğrenim süresinin (yıl) anlamlı kontrol sağlamadığı görülmüştür.

#### 4.4.3. Yatırılma Öncesi Bir Yıl İçindeki Yaşam Olayları

Wilks ölçütü kullanıldığında, birleştirilmiş bağımlı değişkenlerin grup değişkeni tarafından istatistiksel olarak anlamlı şekilde etkilendiği görülmüştür, [Wilks' lambda = .72,  $F(6, 116) = 3.46$ ,  $p < .01$ ,  $\eta^2 = .15$ ]. Ancak, her bağımlı değişkenin temel etkisi incelendiğinde, eşdeğişkenler için kontrol sağlandıktan sonra,  $\alpha \leq .016$  düzeyinde yatırılma öncesi bir yıl içindeki yaşam olaylarının sayısı [ $F(2, 60) = 0.82$ ], distres puanı [ $F(2, 60) = 1.85$ ] ve uyum puanının [ $F(2, 60) = 1.70$ ] tümünün grup değişkeni üzerinde anlamlı olmayı sürdürmedikleri görülmüştür. Eşdeğişkenler olan cinsiyet, yaş ve öğrenim süresinin (yıl) anlamlı kontrol sağlamadığı görülmüştür.

Tüm zaman dilimleri için bağımlı değişkenler arasındaki toplu hücre-içi korelasyonlar incelendiğinde, üç bağımlı değişkenin .97 ve .99 arasında değişen yüksek korelasyonlara sahip oldukları gözlenmiştir.

#### 4.5. Çocukluk Çağı Travmaları ile İlişkili Bulgular

0-5 yıllık ve 6-10 yıllık hasta grubu ve kontrol grubundan oluşan üç grup için çocukluk çağı travmalarının dağılımı, yalnızca var olanlar gösterilmek üzere (alt ölçek sorularından en az bir tanesininin yaşanmış olarak bildirilmesiyle o travmanın var olduğu kabul edilmektedir), parantez içindeki grup içi yüzdeler ile sıklık biçiminde Tablo 4.4.'de gösterilmiştir.

**Tablo 4.4.** Çocukluk çağı travmalarının çalışma grupları arasındaki dağılımı ( $N = 66$ )

| <b>Travmanın Türü</b> | <b>0-5 yıllık hasta grubu</b> | <b>6-10 yıllık hasta grubu</b> | <b>Kontrol grubu</b> | <b>Toplam</b> |
|-----------------------|-------------------------------|--------------------------------|----------------------|---------------|
| Duygusal ihmal        | 21 (%100)                     | 22 (%100)                      | 23 (%100)            | 66 (%100)     |
| Duygusal istismar     | 21 (%100)                     | 22 (%100)                      | 20 (%87)             | 63 (%95.5)    |
| Fiziksel ihmal        | 12 (%57.1)                    | 15 (%68.2)                     | 10 (%43.5)           | 37 (%56.1)    |
| Fiziksel istismar     | 15 (%71.4)                    | 16 (%72.7)                     | 14 (%60.9)           | 45 (%68.2)    |
| Cinsel istismar       | 1 (%4.8)                      | 5 (%22.7)                      | 6 (%26.1)            | 12 (%18.2)    |

0-5 yıllık ve 6-10 yıllık hasta grubu ve kontrol grubundandaki katılımcıların Çocukluk Çağı Travmaları Ölçeği'nin her bir alt ölçeğinden ve tüm ölçekten aldıkları puanlar Tablo 4.5.'de gösterilmektedir.

Ölçek puanlarında gruplar arası farklılıklar olup olmadığının belirlenmesi amacıyla altı bağımlı değişken (duygusal ihmal, duygusal istismar, fiziksel ihmal, fiziksel istismar, cinsel istismar, ağırlıklı toplam puan) üzerinde çok değişkenli analizler uygulanmıştır. Wilks ölçütü kullanıldığında, birleştirilmiş bağımlı değişkenlerin grup değişkeni tarafından istatistiksel olarak anlamlı şekilde etkilendiği görülmüştür, [Wilks' lambda = .65,  $F(12, 110) = 2.25, p < .05, \eta^2 = .20$ ].

Her bağımlı değişkenin temel etkisinin incelenmesi amacıyla alfa değerleri üzerinde bir Bonferroni düzeltmesi yapılmıştır; alfa değeri  $.05/6 = .008$  olarak atanmıştır. Buna göre, altı bağımlı değişken arasında ikisinde anlamlı grup farklılıkları olduğu bulunmuştur. Duygusal istismar puanlarında [ $F(2, 60) = 7.69, p < .008, \eta^2 = .20$ ] ve ağırlıklı toplam puanda [ $F(2, 60) = 5.83, p < .008, \eta^2 = .16$ ] üç grup arasında farklılıklar bulunmuştur.

**Tablo 4.5.** Çalışma gruplarına göre ayarlanmış Çocukluk Çağı Travmaları Ölçeği puanları ( $N = 66$ )

| Travmanın Türü        | 0-5 yıllık hasta grubu |      | 6-10 yıllık hasta grubu |      | Kontrol Grubu |      | Toplam |      |
|-----------------------|------------------------|------|-------------------------|------|---------------|------|--------|------|
|                       | Ort.                   | SH   | Ort.                    | SH   | Ort.          | SH   | Ort    | SH   |
| Duygusal ihmal        | 39.22                  | 2.18 | 40.77                   | 2.09 | 32.07         | 1.97 | 37.35  | 1.11 |
| Duygusal istismar     | 17.58                  | 1.00 | 21.15                   | 0.97 | 15.89         | 0.91 | 18.21  | 0.51 |
| Fiziksel ihmal        | 9.52                   | 0.59 | 10.79                   | 0.57 | 9.33          | 0.53 | 9.88   | 0.30 |
| Fiziksel istismar     | 8.28                   | 0.47 | 9.55                    | 0.46 | 8.48          | 0.43 | 8.77   | 0.24 |
| Cinsel istismar       | 6.97                   | 0.38 | 7.83                    | 0.37 | 7.66          | 0.35 | 7.49   | 0.20 |
| Ağırlıklı toplam puan | 7.29                   | 0.29 | 8.15                    | 0.28 | 6.81          | 0.27 | 7.41   | 0.15 |

Kontrol grubunun duygusal istismar puanları 6-10 yıllık hasta grubunun puanlarından daha düşük bulunurken, kontrol grubu ve 0-5 yıllık hasta grupları arasında anlamlı bir fark görülmemiştir. Ancak, 6-10 yıllık hasta grubunun 0-5 yıllık hasta grubuna oranla daha fazla duygusal istismar bildirdikleri bulunmuştur. Çocukluk çağı travmaları

rının genel bir ölçümü olarak ağırlıklı toplam puana bakıldığında, kontrol grubunun 6-10 yıllık hasta grubundan daha az çocukluk çağı travması bildirdikleri, ancak kontrol grubu ile 0-5 yıllık hasta grubu ve benzer şekilde, iki hasta grubu arasında çocukluk çağı travmaları açısından anlamlı farklılıklar olmadığı görülmüştür. Eşdeğişkenler arasından cinsiyet [Wilks' lambda = .79,  $F(6, 55) = 2.45$ ,  $p < .05$ ,  $\eta^2 = .21$ ] ve öğrenim süresinin [Wilks' lambda = .74,  $F(6, 55) = 3.29$ ,  $p < .01$ ,  $\eta^2 = .26$ ] bağımlı değişkenlerin doğrusal kombinasyonu üzerinde anlamlı kontrol sağladığı görülmüştür.

#### 4.6. Kortizol Değerleri ile İlişkili Bulgular

Tek değişkenli analizler eşdeğişkenler için kontrol edildikten sonra, 0-5 yıllık hasta grubu, 6-10 yıllık hasta grubu ve kontrol grupları arasında birinci ölçümdeki (hastaların yattığı ve 12 saatlik açlığın sağlandığı ilk gün ölçülen) kortizol değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermiştir, [ $F(2, 59) = 3.76$ ,  $p < .05$ ,  $\eta^2 = .11$ ].

Yapılan ileri çoklu karşılaştırmalarda, kontrol grubunun kortizol değerleri (ayarlanmış ort. = 11.28, SH = 0.95) 6-10 yıllık hasta grubunun değerlerinden (ayarlanmış ort. = 15.25, SH = 0.99) anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Buna karşın, hastaların ikinci ölçümdeki (hastaların yatırıldığı üçüncü gün ölçülen) kortizol değerlerinin üç grup arasında farklı olmadığı görülmüştür, [ $F(2, 59) = 1.88$ ]. Son olarak, 0-5 yıllık ve 6-10 yıllık hasta gruplarından elde edilen üçüncü ölçümdeki (çıkmadan bir önceki gün ölçülen) değerler ile kontrol grubunun değerleri karşılaştırılmış ve üç grup arasında anlamlı farklılıklar olmadığı bulunmuştur [ $F(2, 59) = 1.80$ ].

Kortizol düzeyleri ile ilişkili analizlerde eşdeğişken olarak kullanılan yaş, cinsiyet, öğrenim süresi (yıl) ve ilaç kullanma durumunun bu değerler için  $p < .05$  düzeyinde anlamlı kontrol sağlamadığı bulunmuştur. 0-5 yıllık ve 6-10 yıllık hasta grubu ve kontrol grubu arasında kortizol değerlerinin karşılaştırmasının özeti Tablo 4.6.'da sunulmuştur.

**Tablo 4.6.** Birinci ikinci ve üçüncü ölçümlerdeki kortizol değerlerinin kovaryans analizlerinin bir özeti ( $N = 66$ )

| Varyans kaynağı           | Birinci ölçüm |    |          |          | İkinci ölçüm |    |          |          | Üçüncü ölçüm |    |          |          |
|---------------------------|---------------|----|----------|----------|--------------|----|----------|----------|--------------|----|----------|----------|
|                           | AKT           | sd | Ort kare | <i>F</i> | AKT          | sd | Ort kare | <i>F</i> | AKT          | sd | Ort kare | <i>F</i> |
| Hasta ve kontrol grupları | 126.41        | 2  | 63.21    | 3.76*    | 41.69        | 2  | 20.85    | 1.88     | 43.66        | 2  | 21.83    | 1.80     |
| ED (TEİA)                 |               |    |          |          |              |    |          |          |              |    |          |          |
| Cinsiyet                  | 17.82         | 1  | 17.82    | 1.06     | 4.03         | 1  | 4.03     | 0.36     | 0.53         | 1  | 0.53     | 0.04     |
| Yaş                       | 35.23         | 1  | 35.23    | 2.10     | 6.58         | 1  | 6.58     | 0.59     | 0.02         | 1  | 0.02     | 0.001    |
| Öğrenim süresi (yıl)      | 12.93         | 1  | 12.93    | 0.77     | 1.64         | 1  | 1.64     | 0.15     | 8.82         | 1  | 8.82     | 0.73     |
| İlaç kullanma durumu      | 2.71          | 1  | 2.71     | 0.16     | 1.95         | 1  | 1.95     | 0.18     | 0.90         | 1  | 0.90     | 0.07     |
| Hata                      | 992.44        | 59 | 16.82    |          | 656.11       | 59 | 11.12    |          | 715.16       | 59 | 12.12    |          |

ED (TEİA) = Eş değişkenler (tüm etkiler için ayarlanmış), AKT = Ayarlanmış kareler toplamı, Ort kare = Ortalama kare

\*  $p < .05$

#### 4.7. Çalışma Değişkenleri Üzerindeki Zaman Farklılıklarının İncelenmesi

Bu bölümde paranoid şizofreni hastalarının yatış ve çıkış değerlendirmelerinde sırasıyla hastalık belirtilerinde ve kortizol değerlerinde bir farklılık olup olmadığı incelenmiştir. Analizler için SPSS 18 tekrarlı ölçümler için GLM kullanılmıştır. Yapılan analizde zamanın grup içi değişken olarak alındığı tekrarlı ölçümler ile kovaryans analizi deseni uygulanmıştır. Cinsiyet, yaş, öğrenim süresi ve kortizol ile ilgili analizlerde ek olarak ilaç kullanma durumu kontrol değişkenleri olarak kullanılmışlardır.

#### 4.7.1. Pozitif ve Negatif Hastalık Belirtileri ile İlişkili Bulgular

##### Pozitif Belirtiler

Yapılan analizde eşdeğişkenler (cinsiyet, yaş, öğrenim süresi) kontrol edildikten sonra, pozitif hastalık belirtileri ile ilgili değişkenler arasında yalnızca garip davranışlar değişkeninde anlamlı zaman farklılıkları olduğu görülmüştür. Buna göre, hastaların garip davranışlar ölçeğinde çıkış değerlendirmesinde (ayarlanmış ort. = 2.74,  $SH = 0.32$ ) yatış değerlendirmesine (ayarlanmış ort. = 6.98,  $SH = 0.48$ ) oranla daha düşük puan aldıkları görülmüştür, [ $F(1, 39) = 8.59, p < .01, \eta^2 = .18$ ].

##### Negatif Belirtiler

Yapılan analizde eşdeğişkenler (cinsiyet, yaş, öğrenim süresi) kontrol edildikten sonra, negatif hastalık belirtileri ile ilgili değişkenler arasında duygulanımda düzleşme, anhedoni, dikkat ve toplam puan değişkenlerinde anlamlı zaman farklılıkları olduğu görülmüştür. Buna göre, hastaların duygulanımda düzleşme ölçeğinde çıkış değerlendirmesinde (ayarlanmış ort. = 7.02,  $SH = 0.66$ ) yatış değerlendirmesine (ayarlanmış ort. = 9.47,  $SH = 0.69$ ) oranla daha düşük puan aldıkları görülmüştür, [ $F(1, 39) = 4.10, p \leq .05, \eta^2 = .10$ ]. Benzer şekilde, hastaların çıkış değerlendirmesinde (ayarlanmış ort. = 10.67,  $SH = 0.74$ ) yatış değerlendirmesine (ayarlanmış ort. = 13.21,  $SH = 0.64$ ) oranla daha az anhedoni bildirdikleri görülmüştür, [ $F(1, 39) = 7.17, p < .05, \eta^2 = .16$ ]. Hastalar, ayrıca, yatış değerlendirmesinde (ayarlanmış ort. = 6.33,  $SH = 0.42$ ) çıkış değerlendirmesine (ayarlanmış ort. = 4.63,  $SH = 0.40$ ) oranla daha kötü dikkat bildirmişlerdir, [ $F(1, 39) = 8.84, p < .01, \eta^2 = .19$ ]. Son olarak, negatif belirtiler ile ilgili toplam puana bakıldığında, hastaların yatış değerlendirmesinden (ayarlanmış ort. = 43.95,  $SH = 2.07$ ) çıkış değerlendirmesine (ayarlanmış ort. = 33.84,  $SH = 2.29$ ) negatif hastalık belirtilerinin anlamlı şekilde azaldığı bulunmuştur, [ $F(1, 39) = 10.26, p < .01, \eta^2 = .21$ ].

Her ne kadar negatif ve pozitif belirtilerin her ikisi için de yapılan analizlerde eşdeğişkenler (cinsiyet, yaş, öğrenim süresi) kontrol edildikten sonra, negatif hastalık belirtilerinden aloji, avolüsyon ve pozitif hastalık belirtilerine zaman temel etkilerinin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bulunmuşsa da hastaların yatış ve çıkış değerlendirmeleri incelendiğinde, ortalama SAPS toplam puanında 0-5 yıllık hasta grubunda %47.43 düşme, 6-10 yıllık hasta grubunda %42.52 düşme ve ortalama SANS toplam puanında 0-5 yıllık hasta grubunda %25.37 düşme, 6-10 yıllık hasta grubunda %20.86 düşme sap-

tanmıştır. İstatistiksel olarak anlamlı olmayan bu farkın klinik olarak anlamlı olduğu görülmüştür.

**Tablo 4.7.** Yatış ve çıkış değerlendirmelerindeki SANS ve SAPS puanlarının ve farkının ayarlanmış ortalamaları.

| Puanlar                   | 0-5 Yıllık Hasta Grubu |         |          | 6-10 Yıllık Hasta Grubu |         |          | Toplam  |         |          |
|---------------------------|------------------------|---------|----------|-------------------------|---------|----------|---------|---------|----------|
|                           | Ort YD.                | Ort ÇD. | Ort Fark | Ort YD.                 | Ort ÇD. | Ort Fark | Ort YD. | Ort ÇD. | Ort Fark |
| Varsanılar                | 5.14                   | 0.85    | 4.29     | 7.36                    | 4.42    | 2.94     | 6.28    | 2.67    | 3.61     |
| Sanrılar                  | 16.81                  | 10.62   | 6.19     | 16.37                   | 11.41   | 4.96     | 16.58   | 11.02   | 5.56     |
| Garip davranış            | 7.32                   | 3.07    | 4.25     | 6.65                    | 2.43    | 4.22     | 6.98    | 2.74    | 4.24     |
| Yapısal düşünce bozukluğu | 9.04                   | 5.17    | 3.87     | 9.32                    | 4.75    | 4.57     | 9.19    | 4.95    | 4.24     |
| SAPS toplam               | 37.49                  | 19.71   | 17.78    | 40.03                   | 23.01   | 17.02    | 38.79   | 21.40   | 17.39    |
| Duygulanımda düzleşme     | 9.18                   | 6.20    | 2.98     | 9.74                    | 7.81    | 1.93     | 9.47    | 7.02    | 2.45     |
| Aloji                     | 5.80                   | 4.63    | 1.17     | 5.33                    | 4.17    | 1.16     | 5.56    | 4.40    | 1.16     |
| Avolüsyon                 | 8.78                   | 6.47    | 2.31     | 9.98                    | 7.74    | 2.24     | 9.40    | 7.12    | 2.28     |
| Anhedoni                  | 12.95                  | 10.53   | 2.42     | 13.45                   | 10.81   | 2.64     | 13.21   | 10.67   | 2.54     |
| Dikkat                    | 6.14                   | 4.13    | 2.01     | 6.50                    | 5.10    | 1.40     | 6.33    | 4.63    | 1.70     |
| SANS toplam               | 42.84                  | 31.97   | 10.87    | 45.01                   | 35.62   | 9.39     | 43.95   | 33.84   | 10.11    |

Ort YD. = Ortalama yatış değerlendirmesi, Ort ÇD. = Ortalama çıkış değerlendirmesi,  
Ort Fark = Ortalama fark

#### 4.7.2. Kortizol Değerleri

##### Birinci ve İkinci Kortizol Ölçüm Değerleri Arasındaki Farklılıklar

Yapılan analizde eşdeğişkenler (cinsiyet, yaş, öğrenim süresi ve ilaç kullanma durumu) kontrol edildikten sonra, zaman temel etkisinin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bulunmuştur,  $F(1, 38) = 0.17$ . Eşdeğişken olarak kullanılan yaş, cinsiyet, öğrenim süresi (yıl) ve ilaç kullanma durumunun tümünün bu analizde  $p < .05$  düzeyinde anlamlı kontrol sağlamadığı bulunmuştur.

### **Birinci ve Üçüncü Kortizol Ölçüm Değerleri Arasındaki Farklılıklar**

Yapılan analizde eşdeğişkenler kontrol edildikten sonra, zaman temel etkisinin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bulunmuştur,  $F(1, 38) = 0.19$ . Eşdeğişken olarak kullanılan yaş, cinsiyet, öğrenim süresi (yıl) ve ilaç kullanma durumunun bu analizde  $p < .05$  düzeyinde anlamlı kontrol sağlamadığı bulunmuştur.

### **İkinci ve Üçüncü Kortizol Ölçüm Değerleri Arasındaki Farklılıklar**

Yapılan analizde eşdeğişkenler kontrol edildikten sonra, zaman temel etkisinin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bulunmuştur,  $F(1, 38) = 0.82$ . Eşdeğişken olarak kullanılan yaş, cinsiyet, öğrenim süresi (yıl) ve ilaç kullanma durumunun bu analizde  $p < .05$  düzeyinde anlamlı kontrol sağlamadığı bulunmuştur.

## **4.8. Çalışma Değişkenleri Arasındaki İlişkilerin İncelenmesi**

Bu bölümde çalışmada kullanılan temel değişkenler arasındaki ilişkiler incelenmektedir. Daha belirli şekilde, yaşam olayları, çocukluk çağı travmaları, şizofreni hastalığının pozitif ve negatif belirtileri ve kortizol değerleri arasındaki ilişkilerin incelenmesine yönelik bulgular bildirilmektedir.

### **4.8.1. Yaşam Olayları Sayısının ve Çocukluk Çağı Travmalarının Şizofrenideki Alevlenme Sayısı ve Kortizol Değerleri Üzerindeki Etkisi**

Yaşam olaylarının sayısı ve çocukluk çağı travmalarının demografik değişkenler (cinsiyet, yaş ve öğrenim süresi) ile açıklananın ötesinde şizofreni hastalarındaki alevlenme sayısının ve birinci ölçümdeki kortizol değerlerinin yordanmasını daha iyi hale getirip getirmediği hasta grubunda hiyerarşik regresyon analizleri ile incelenmiştir. Analizler yatırılma öncesi bir ay, üç ay, altı ay ve bir yıl içindeki yaşam olaylarının yordayıcı gücünün belirlenmesi amacıyla her bir zaman dilimi için ayrı uygulanmıştır. Kontrol grubu için şizofreni hastalığının alevlenme sayısı ile ilgili bir veri bulunmamaktadır, analizlerin tümü 0-5 yıllık ve 6-10 yıllık hasta grubu için uygulanmıştır (toplam  $N = 43$ ).

### Yatırılma Öncesi Bir Ay İçindeki Yaşam Olayları

Tablo 4.8. ve Tablo 4.9. sırasıyla alevlenme sayısı ve kortizol değerleri bağımlı değişkenleri için, değişkenler arasındaki korelasyonları, standardize edilmemiş regresyon katsayılarını ( $B$ ) ve kesim değerini (*intercept*), standardize edilmiş regresyon katsayılarını ( $\beta$ ), yarı bölümlü (*semipartial*) korelasyonları ( $(sr_i)^2$ ) ve tüm bağımlı değişkenlerin eşitliğe girmesinin ardından  $R$ ,  $R^2$  ve ayarlanmış  $R^2$ 'yi göstermektedir.

Alevlenme sayısı ile ilgili olarak,  $R$  her basamağın sonunda sıfırdan anlamlı olarak farklı bulunmuştur. İkinci basamağın ardından, tüm bağımsız değişkenler eşitlikteyken, [ $R = .61$ ,  $F(5, 42) = 4.33$ ,  $p < .01$ ] bulunmuştur. Birinci basamağın ardından, eşitlikteki demografik değişkenler (cinsiyet, yaş ve öğrenim süresi) ile, [ $R^2 = .23$ ,  $F_{inc}(3, 39) = 3.89$ ,  $p < .05$ ] saptanmıştır. Alevlenme sayısının yordanmasına yatırılma öncesi bir ay içindeki yaşam olaylarının sayısı ve çocukluk çağı travmaları eklendikten sonra, ikinci basamağın ardından, [ $R^2 = .37$ ,  $F_{inc}(2, 37) = 4.07$ ,  $p < .05$ ] bulunmuştur. Demografik değişkenler ile eşitliğe yaşam olaylarının sayısının ve çocukluk çağı travmalarının eklenmesi  $R^2$ 'de anlamlı bir artışa neden olmaktadır.

Birinci ölçümdeki kortizol değerleri ile ilgili olarak, iki basamağın sonunda  $R$  sıfırdan anlamlı olarak farklı bulunmamıştır. İkinci basamağın ardından, tüm bağımsız değişkenler eşitlikteyken, [ $R = .27$ ,  $F(5, 42) = 0.60$ ] bulunmuştur. Birinci basamağın ardından, eşitlikteki demografik değişkenler (cinsiyet, yaş ve öğrenim süresi) ile [ $R^2 = .06$ ,  $F_{inc}(3, 39) = 0.81$ ] saptanmıştır. Kortizol değerinin yordanmasına yatırılma öncesi bir ay içindeki yaşam olaylarının sayısı ve çocukluk çağı travmaları eklendikten sonra, ikinci basamağın ardından, [ $R^2 = .08$ ,  $F_{inc}(2, 37) = 0.33$ ] bulunmuştur. Demografik değişkenler ile eşitliğe yaşam olaylarının sayısının ve çocukluk çağı travmalarının eklenmesinin  $R^2$ 'de anlamlı bir artışa neden olmadığı görülmüştür.

### Yatırılma Öncesi Üç Ay İçindeki Yaşam Olayları

Tablo 4.10. ve Tablo 4.11. sırasıyla alevlenme sayısı ve kortizol değerleri bağımlı değişkenleri için, değişkenler arasındaki korelasyonları, standardize edilmemiş regresyon katsayılarını ( $B$ ) ve kesim değerini, standardize edilmiş regresyon katsayılarını ( $\beta$ ), yarı bölümlü korelasyonları ( $(sr_i)^2$ ) ve tüm bağımlı değişkenlerin eşitliğe girmesinin ardından  $R$ ,  $R^2$  ve ayarlanmış  $R^2$ 'yi göstermektedir.

**Tablo 4.8.** Alevlenme sayısı için demografik değişkenlerin, çocukluk çağı travmalarının ve ölçümden önceki bir ay içindeki yaşam olaylarının hiyerarşik regresyon analizleri ( $N = 43$ )

| Değişkenler          | Alevlenme Sayısı (BD) | Cinsiyet | Yaş   | Öğrenim süresi (yıl) | ÇÇT   | YOS  | <i>B</i> | $\beta$    | $sr_i^2$                 |
|----------------------|-----------------------|----------|-------|----------------------|-------|------|----------|------------|--------------------------|
| Cinsiyet             | -.09                  |          |       |                      |       |      | -.07     | -.01       |                          |
| Yaş                  | .46**                 | -.01     |       |                      |       |      | .19      | .35*       |                          |
| Öğrenim süresi (yıl) | -.25                  | .45**    | -.25  |                      |       |      | -.07     | -.06       | .23                      |
| ÇÇT                  | .25                   | -.36**   | .10   | -.37**               |       |      | .75      | .34*       |                          |
| YOS                  | -.29*                 | -.19     | -.15  | -.08                 | .39** |      | -1.13    | .44*       | .14                      |
| Kesim değeri = -4.80 |                       |          |       |                      |       |      |          |            |                          |
| Ortalamalar          | 3.95                  | 1.74     | 28.14 | 8.42                 | 7.85  | 1.40 |          | Ayarlanmış | $R^2 = .37$              |
| Standart sapmalar    | 3.19                  | 0.44     | 6.12  | 2.61                 | 1.44  | 1.05 |          |            | $R^2 = .28$<br>$R = .61$ |

Alevl. Sayısı = Alevlenme Sayısı, BD = Bağımlı Değişken, ÇÇT = Çocukluk Çağı Travmaları, YOS = Yaşam Olaylarının Sayısı

\*  $p < .05$ , \*\*  $p < .01$ .

**Tablo 4.9.** Kortizol değeri için demografik değişkenlerin, çocukluk çağı travmalarının ve ölçümden önceki bir ay içindeki yaşam olaylarının hiyerarşik regresyon analizleri ( $N = 43$ )

| Değişkenler          | Kort. (BD) | Cinsiyet | Yaş   | Öğrenim süresi (yıl) | ÇÇT   | YOS  | <i>B</i> | $\beta$    | $sr_i^2$                  |
|----------------------|------------|----------|-------|----------------------|-------|------|----------|------------|---------------------------|
| Cinsiyet             | .16        |          |       |                      |       |      | .62      | .06        |                           |
| Yaş                  | -.10       | -.01     |       |                      |       |      | -.06     | -.08       |                           |
| Öğrenim süresi (yıl) | .23        | .45**    | -.25* |                      |       |      | .32      | .18        | .06                       |
| ÇÇT                  | -.12       | -.36**   | .10   | -.37**               |       |      | .11      | .03        |                           |
| YOS                  | -.14       | -.19     | -.15  | -.08                 | .39** |      | -.62     | -.14       | .02                       |
| Kesim değeri = 11.84 |            |          |       |                      |       |      |          |            |                           |
| Ortalamalar          | 13.93      | 1.74     | 28.14 | 8.42                 | 7.85  | 3.00 |          | Ayarlanmış | $R^2 = .08$               |
| Standart sapmalar    | 4.60       | 0.44     | 6.12  | 2.61                 | 1.44  | 2.41 |          |            | $R^2 = -.05$<br>$R = .27$ |

Kort. = Bazal Kortizol Değeri

\*  $p < .05$ , \*\*  $p < .01$ .

**Tablo 4.10.** Alevlenme sayısı için demografik değişkenlerin, çocukluk çağı travmalarının ve ölçümden önceki üç ay içindeki yaşam olaylarının hiyerarşik regresyon analizleri ( $N = 43$ )

| Değişkenler          | Alevl. Sayısı (BD) | Cinsiyet | Yaş   | Öğrenim süresi (yıl) | ÇÇT  | YOS  | <i>B</i> | $\beta$    | $sr_i^2$    |
|----------------------|--------------------|----------|-------|----------------------|------|------|----------|------------|-------------|
| Cinsiyet             | -.09               |          |       |                      |      |      | .07      | .01        |             |
| Yaş                  | .46**              | -.01     |       |                      |      |      | .17      | .32*       |             |
| Öğrenim süresi (yıl) | -.25               | .45**    | -.25  |                      |      |      | -.09     | -.08       | .23         |
| ÇÇT                  | .25                | -.36**   | .10   | -.37**               |      |      | .66      | .29        |             |
| YOS                  | -.36**             | -.12     | -.25  | -.04                 | .28* |      | -.84     | -.36*      | .14         |
| Kesim değeri = -3.71 |                    |          |       |                      |      |      |          |            |             |
| Ortalamalar          | 3.95               | 1.74     | 28.14 | 8.42                 | 7.85 | 1.81 |          |            | $R^2 = .37$ |
| Standart sapmalar    | 3.19               | 0.44     | 6.12  | 2.61                 | 1.44 | 1.37 |          | Ayarlanmış | $R^2 = .28$ |
|                      |                    |          |       |                      |      |      |          |            | $R = .61$   |

\*  $p < .05$ , \*\*  $p < .01$ .

**Tablo 4.11.** Kortizol değeri için demografik değişkenlerin, çocukluk çağı travmalarının ve ölçümden önceki üç ay içindeki yaşam olaylarının hiyerarşik regresyon analizleri ( $N = 43$ )

| Değişkenler          | Kort. (BD) | Cinsiyet | Yaş   | Öğrenim süresi (yıl) | ÇÇT  | YOS  | <i>B</i> | $\beta$    | $sr_i^2$     |
|----------------------|------------|----------|-------|----------------------|------|------|----------|------------|--------------|
| Cinsiyet             | .16        |          |       |                      |      |      | .68      | .07        |              |
| Yaş                  | -.10       | -.01     |       |                      |      |      | -.09     | -.11       |              |
| Öğrenim süresi (yıl) | .23        | .45**    | -.25* |                      |      |      | .31      | .18        | .06          |
| ÇÇT                  | -.12       | -.36     | .10   | -.37**               |      |      | .13      | .04        |              |
| YOS                  | -.18       | -.12     | -.25  | -.04                 | .28* |      | -.69     | -.21       | .03          |
| Kesim değeri = 12.74 |            |          |       |                      |      |      |          |            |              |
| Ortalamalar          | 13.93      | 1.74     | 28.14 | 8.42                 | 7.85 | 3.00 |          |            | $R^2 = .09$  |
| Standart sapmalar    | 4.60       | 0.44     | 6.12  | 2.61                 | 1.44 | 2.41 |          | Ayarlanmış | $R^2 = -.03$ |
|                      |            |          |       |                      |      |      |          |            | $R = .31$    |

\*  $p < .05$ , \*\*  $p < .01$

**Tablo 4.12.** Alevlenme sayısı için demografik değişkenlerin, çocukluk çağı travmalarının ve ölçümden önceki altı ay içindeki yaşam olaylarının hiyerarşik regresyon analizleri ( $N = 43$ )

| Değişkenler          | Alevl. Sayısı (BD) | Cinsiyet | Yaş   | Öğrenim süresi (yıl) | ÇÇT  | YOS  | <i>B</i> | $\beta$    | $sr_i^2$    |
|----------------------|--------------------|----------|-------|----------------------|------|------|----------|------------|-------------|
| Cinsiyet             | -.09               |          |       |                      |      |      | .03      | .01        |             |
| Yaş                  | .46**              | -.01     |       |                      |      |      | .19      | .38*       |             |
| Öğrenim süresi (yıl) | -.25               | .45**    | -.25  |                      |      |      | -.09     | -.08       | .23         |
| ÇÇT                  | .25                | -.36**   | .10   | -.37**               |      |      | .55      | .25        |             |
| YOS                  | -.17               | -.17     | -.21  | -.07                 | .33* |      | -.38     | -.18       | .05         |
| Kesim değeri = -4.38 |                    |          |       |                      |      |      |          |            |             |
| Ortalamalar          | 3.95               | 1.74     | 28.14 | 8.42                 | 7.85 | 2.02 |          |            | $R^2 = .28$ |
| Standart sapmalar    | 3.19               | 0.44     | 6.12  | 2.61                 | 1.44 | 1.47 |          | Ayarlanmış | $R^2 = .19$ |
|                      |                    |          |       |                      |      |      |          |            | $R = .53$   |

\*  $p < .05$ , \*\*  $p < .01$ .

**Tablo 4.13.** Kortizol değeri için demografik değişkenlerin, çocukluk çağı travmalarının ve ölçümden önceki altı ay içindeki yaşam olaylarının hiyerarşik regresyon analizleri ( $N = 43$ )

| Değişkenler          | Kort. (BD) | Cinsiyet | Yaş   | Öğrenim süresi (yıl) | ÇÇT  | YOS  | <i>B</i> | $\beta$    | $sr_i^2$    |
|----------------------|------------|----------|-------|----------------------|------|------|----------|------------|-------------|
| Cinsiyet             | .16        |          |       |                      |      |      | .53      | .05        |             |
| Yaş                  | -.10       | -.01     |       |                      |      |      | -.09     | -.12       |             |
| Öğrenim süresi (yıl) | .23        | .45**    | -.25  |                      |      |      | .32      | .18        | .06         |
| ÇÇT                  | -.12       | -.36**   | .10   | -.37*                |      |      | .23      | .07        |             |
| YOS                  | -.25       | -.17     | -.21  | -.07                 | .33* |      | -.87     | -.28       | .06         |
| Kesim değeri = 12.83 |            |          |       |                      |      |      |          |            |             |
| Ortalamalar          | 13.93      | 1.74     | 28.14 | 8.42                 | 7.85 | 3.00 |          |            | $R^2 = .12$ |
| Standart sapmalar    | 4.60       | 0.44     | 6.12  | 2.61                 | 1.44 | 2.41 |          | Ayarlanmış | $R^2 = .01$ |
|                      |            |          |       |                      |      |      |          |            | $R = .35$   |

\*  $p < .05$ , \*\*  $p < .01$ .

**Tablo 4.14.** Alevlenme sayısı için demografik değişkenlerin, çocukluk çağı travmalarının ve ölçümden önceki bir yıl içindeki yaşam olaylarının hiyerarşik regresyon analizleri ( $N = 43$ )

| Değişkenler          | Alevl. Sayısı (BD) | Cinsiyet | Yaş   | Öğrenim süresi (yıl) | ÇÇT   | YOS  | <i>B</i> | $\beta$ | $sr_i^2$               |
|----------------------|--------------------|----------|-------|----------------------|-------|------|----------|---------|------------------------|
| Cinsiyet             | -.09               |          |       |                      |       |      | -.05     | -.01    |                        |
| Yaş                  | .46**              | -.01     |       |                      |       |      | .21      | .39     |                        |
| Öğrenim süresi (yıl) | -.25               | .45**    | -.25  |                      |       |      | -.08     | -.06    | .23                    |
| ÇÇT                  | .25                | -.36**   | .10   | -.37**               |       |      | .52      | .24     |                        |
| YOS                  | -.10               | -.29*    | -.22  | -.05                 | .42** |      | -.15     | -.12    | .04                    |
| Kesim değeri = -4.71 |                    |          |       |                      |       |      |          |         |                        |
| Ortalamalar          | 3.95               | 1.74     | 28.14 | 8.42                 | 7.85  | 3.00 |          |         | $R^2 = .27$            |
| Standart sapmalar    | 3.19               | 0.44     | 6.12  | 2.61                 | 1.44  | 2.41 |          |         | Ayarlanmış $R^2 = .17$ |
|                      |                    |          |       |                      |       |      |          |         | $R = .52$              |

\*  $p < .05$ , \*\*  $p < .01$ .

**Tablo 4.15.** Kortizol değeri için demografik değişkenlerin, çocukluk çağı travmalarının ve ölçümden önceki bir yıl içindeki yaşam olaylarının hiyerarşik regresyon analizleri ( $N = 43$ )

| Değişkenler          | Kort. (BD) | Cinsiyet | Yaş   | Öğrenim süresi (yıl) | ÇÇT   | YOS  | <i>B</i> | $\beta$ | $sr_i^2$               |
|----------------------|------------|----------|-------|----------------------|-------|------|----------|---------|------------------------|
| Cinsiyet             | .16        |          |       |                      |       |      | .24      | .02     |                        |
| Yaş                  | -.10       | -.01     |       |                      |       |      | -.08     | -.11    |                        |
| Öğrenim süresi (yıl) | .23        | .45**    | -.25* |                      |       |      | .37      | .21     | .06                    |
| ÇÇT                  | -.20       | -.36*    | .10   | -.37**               |       |      | .24      | .08     |                        |
| YOS                  | -.19       | -.29*    | -.22  | -.05                 | .42** |      | -.44     | -.23    | .04                    |
| Kesim değeri = 12.15 |            |          |       |                      |       |      |          |         |                        |
| Ortalamalar          | 13.93      | 1.74     | 28.14 | 8.42                 | 7.85  | 3.00 |          |         | $R^2 = .10$            |
| Standart sapmalar    | 4.60       | 0.44     | 6.12  | 2.61                 | 1.44  | 2.41 |          |         | Ayarlanmış $R^2 = .03$ |
|                      |            |          |       |                      |       |      |          |         | $R = .31$              |

\*  $p < .05$ , \*\*  $p < .01$ .

Alevlenme sayısı ile ilgili olarak, her basamağın sonunda  $R$  sıfırdan anlamlı olarak farklı bulunmuştur. İkinci basamağın ardından, tüm bağımsız değişkenler eşitlikteyken [ $R = .61, F(5, 42) = 4.30, p < .01$ ] bulunmuştur. Birinci basamağın ardından, eşitlikteki demografik değişkenler (cinsiyet, yaş ve öğrenim süresi) ile [ $R^2 = .23, F_{inc}(3, 39) = 3.89, p < .05$ ] bulunmuştur. Alevlenme sayısının yordanmasına yatırılma öncesi üç ay içindeki yaşam olaylarının sayısı ve çocukluk çağı travmaları eklendikten sonra, ikinci basamağın ardından [ $R^2 = .37, F_{inc}(2, 37) = 4.02, p < .05$ ] bulunmuştur. Demografik değişkenler ile eşitliğe yaşam olaylarının sayısının ve çocukluk çağı travmalarının eklenmesi  $R^2$ 'de anlamlı bir artışa neden olmaktadır.

Birinci ölçümdeki kortizol değerleri ile ilgili olarak, iki basamağın sonunda  $R$  sıfırdan anlamlı olarak farklı bulunmamıştır. İkinci basamağın ardından, tüm bağımsız değişkenler eşitlikteyken, [ $R = .31, F(5, 42) = 0.77$ ] bulunmuştur. Birinci basamağın ardından, eşitlikteki demografik değişkenler (cinsiyet, yaş ve öğrenim süresi) ile, [ $R^2 = .06, F_{inc}(3, 39) = 0.81$ ] saptanmıştır. Kortizol değerinin yordanmasına yatırılma öncesi üç ay içindeki yaşam olaylarının sayısı ve çocukluk çağı travmaları eklendikten sonra, ikinci basamağın ardından, [ $R^2 = .09, F_{inc}(2, 37) = 0.73$ ] bulunmuştur. Demografik değişkenler ile eşitliğe yaşam olaylarının sayısının ve çocukluk çağı travmalarının eklenmesinin  $R^2$ 'de anlamlı bir artışa neden olmadığı görülmüştür.

#### **Yatırılma Öncesi Altı Ay İçindeki Yaşam Olayları**

Tablo 4.12. ve Tablo 4.13. sırasıyla alevlenme sayısı ve kortizol değerleri bağımlı değişkenleri için, değişkenler arasındaki korelasyonları, standardize edilmemiş regresyon katsayılarını ( $B$ ) ve kesim değerini, standardize edilmiş regresyon katsayılarını ( $\beta$ ), yarı bölümlü korelasyonları ( $sr_i$ )<sup>2</sup> ve tüm bağımlı değişkenlerin eşitliğe girmesinin ardından  $R, R^2$  ve ayarlanmış  $R^2$ 'yi göstermektedir.

Alevlenme sayısı ile ilgili olarak, yalnızca ilk basamağın sonunda  $R$  sıfırdan anlamlı olarak farklı bulunmuştur. İkinci basamağın ardından, tüm bağımsız değişkenler eşitlikteyken [ $R = .53, F(5, 42) = 2.94, p < .05$ ] bulunmuştur. Birinci basamağın ardından, eşitlikteki demografik değişkenler (cinsiyet, yaş ve öğrenim süresi) ile, [ $R^2 = .23, F_{inc}(3, 39) = 3.89, p < .05$ ] bulunmuştur. Alevlenme sayısının yordanmasına yatırılma öncesi altı ay içindeki yaşam olaylarının sayısı ve çocukluk çağı travmaları eklendikten sonra, ikinci basamağın ardından, [ $R^2 = .28, F_{inc}(2, 37) =$

1.40] bulunmuştur. Demografik değişkenler ile eşitliğe yaşam olaylarının sayısının ve çocukluk çağı travmalarının eklenmesinin  $R^2$ 'de anlamlı bir artışa neden olmadığı görülmüştür.

Birinci ölçümdeki kortizol değerleri ile ilgili olarak, iki basamağın sonunda  $R$  sıfırdan anlamlı olarak farklı bulunmamıştır. İkinci basamağın ardından, tüm bağımsız değişkenler eşitlikteyken, [ $R = .35$ ,  $F(5, 42) = 1.04$ ] bulunmuştur. Birinci basamağın ardından, eşitlikteki demografik değişkenler (cinsiyet, yaş ve öğrenim süresi) ile, [ $R^2 = .06$ ,  $F_{inc}(3, 39) = 0.81$ ] saptanmıştır. Kortizol değerinin yordanmasına yatırılma öncesi altı ay içindeki yaşam olaylarının sayısı ve çocukluk çağı travmaları eklendikten sonra, ikinci basamağın ardından, [ $R^2 = .12$ ,  $F_{inc}(2, 37) = 1.37$ ] bulunmuştur. Demografik değişkenler ile eşitliğe yaşam olaylarının sayısının ve çocukluk çağı travmalarının eklenmesinin  $R^2$ 'de anlamlı bir artışa neden olmadığı görülmüştür.

#### **Yatırılma Öncesi Bir Yıl İçindeki Yaşam Olayları**

Tablo 4.14. ve Tablo 4.15. sırasıyla alevlenme sayısı ve kortizol değerleri bağımlı değişkenleri için, değişkenler arasındaki korelasyonları, standardize edilmemiş regresyon katsayılarını ( $B$ ) ve kesim değerini, standardize edilmiş regresyon katsayılarını ( $\beta$ ), yarı bölümlü korelasyonları  $(sr_i)^2$  ve tüm bağımlı değişkenlerin eşitliğe girmesinin ardından  $R$ ,  $R^2$  ve ayarlanmış  $R^2$ 'yi göstermektedir.

Alevlenme sayısı ile ilgili olarak, yalnızca ilk basamağın sonunda  $R$  sıfırdan anlamlı olarak farklı bulunmuştur. İkinci basamağın ardından, tüm bağımsız değişkenler eşitlikteyken, [ $R = .52$ ,  $F(5, 42) = 2.71$ ,  $p < .05$ ] bulunmuştur. Birinci basamağın ardından, eşitlikteki demografik değişkenler (cinsiyet, yaş ve öğrenim süresi) ile, [ $R^2 = .23$ ,  $F_{inc}(3, 39) = 3.89$ ,  $p < .05$ ] bulunmuştur. Alevlenme sayısının yordanmasına yatırılma öncesi bir yıl içindeki yaşam olaylarının sayısı ve çocukluk çağı travmaları eklendikten sonra, ikinci basamağın ardından, [ $R^2 = .27$ ,  $F_{inc}(2, 37) = 0.95$ ] bulunmuştur. Demografik değişkenler ile eşitliğe yaşam olaylarının sayısının ve çocukluk çağı travmalarının eklenmesinin  $R^2$ 'de anlamlı bir artışa neden olmadığı görülmüştür.

Birinci ölçümdeki kortizol değerleri ile ilgili olarak, iki basamağın sonunda  $R$  sıfırdan anlamlı olarak farklı bulunmamıştır. İkinci basamağın ardından,

tüm bağımsız değişkenler eşitlikteyken, [ $R = .31$ ,  $F(5, 42) = 0.80$ ] bulunmuştur. Birinci basamağın ardından, eşitlikteki demografik değişkenler (cinsiyet, yaş ve öğrenim süresi) ile, [ $R^2 = .06$ ,  $F_{inc}(3, 39) = 0.81$ ] saptanmıştır. Kortizol değerinin yordanmasına yatırılma öncesi bir yıl içindeki yaşam olaylarının sayısı ve çocukluk çağı travmaları eklendikten sonra, ikinci basamağın ardından, [ $R^2 = .10$ ,  $F_{inc}(2, 37) = 0.79$ ]. Demografik değişkenler ile eşitliğe yaşam olaylarının sayısının ve çocukluk çağı travmalarının eklenmesinin  $R^2$ 'de anlamlı bir artışa neden olmadığı görülmüştür.

#### 4.9. Yaşam Olayları, Çocukluk Çağı Travmaları ve Kortizol Düzeylerinin Psikotik Belirtilerin Şiddeti ile İlişkisi

Yaşam olayları, çocukluk çağı travmaları ve kortizol düzeylerinin yatış değerlendirmesindeki psikotik belirtilerin şiddeti ile ilişkilerinin incelenmesi amacıyla bir dizi hiyerarşik regresyon analizi uygulanmıştır. Analizlerde pozitif ve negatif hastalık belirtileri için ayrı ayrı olmak üzere, toplam puan bağımlı değişken olarak kullanılmıştır. Değerlendirmeden önceki bir ay içerisindeki yaşam olaylarının distres puanı, çocukluk çağı travmaları için toplam ağırlıklı ölçek puanı ve yatışın ilk gününde ölçülen kortizol değerleri bağımsız değişkenler olarak kullanılmıştır. Yapılan tüm analizlerde, demografik değişkenlerin etkisi bu değişkenler ilk basamakta bağımsız değişkenler olarak girilerek kontrol edilmiştir.

**Tablo 4.16.** Pozitif ve negatif psikotik belirtiler üzerinde yaşam olayları, çocukluk çağı travmaları ve kortizol düzeylerinin standart hiyerarşik regresyonu

| Bağımlı değişken             | Bağımsız değişken(ler)                                    | $R$ | $R^2$ | Ayarlanmış $R^2$ |
|------------------------------|-----------------------------------------------------------|-----|-------|------------------|
| Pozitif hastalık belirtileri | Demografik değişkenler                                    | .30 | .09   | .02              |
|                              | Yaşam olayları, çocukluk çağı travmaları, kortizol düzeyi | .32 | .10   | .05              |
| Negatif hastalık belirtileri | Demografik değişkenler                                    | .40 | .16   | .10              |
|                              | Yaşam olayları, çocukluk çağı travmaları, kortizol düzeyi | .53 | .28   | .16              |

Analizlerde, ikinci basamaktaki bağımsız değişkenlerin pozitif ve negatif hastalık belirtilerini yordamadığı görülmüştür.  $F$  kullanıldığında, regresyon için  $R$ 'lerin iki analizde ikinci basamakta sıfırdan farklı olmadığı bulunmuştur. Her analiz için  $R$ ,  $R^2$  ve ayarlanmış  $R^2$  değerleri Tablo 4.16'da gösterilmektedir.

#### **4.10. Yatış Değerlendirmesinden Çıkış Değerlendirmesine Pozitif ve Negatif Belirtilerde ve Birinci Ölçümden İkinci Ölçüme Kortizol Değerlerindeki Değişimlerin Birbirleri ile Olan İlişkileri**

Paranoid şizofreni hastalarında, hastalığın pozitif ve negatif belirtilerinde yatış değerlendirilmesinden çıkış değerlendirmesine değişimlerin birbirleri ve birinci ölçümden üçüncü ölçüme kortizol değerlerindeki değişim ile olan ilişkilerinin belirlenmesi amacıyla her iki belirti grubu için yatış değerlendirilmesindeki pozitif ve negatif hastalık belirtisi puanlarından çıkış değerlendirilmesindeki puanlar çıkarılarak ve birinci ölçümdeki kortizol değerinden üçüncü ölçümdeki kortizol değeri çıkarılarak SPSS COMPUTE komutu kullanılarak yeni farklılık değişkenleri hesaplanmıştır. Sonrasında bu değişkenler üzerinde Pearson korelasyon katsayıları hesaplanmıştır. Sonuçlar Tablo 4.17’de gösterilmektedir.

**Tablo 4.17.** Yatış değerlendirilmesinden çıkış değerlendirmesine pozitif ve negatif belirtilerde ve birinci ölçümden üçüncü ölçüme kortizol değerlerindeki değişimlerin birbirleri ile olan ilişkileri ( $N = 43$ )

**Tablo 4.17.** Yatış değerlendirmesinden çıkış değerlendirmesine pozitif ve negatif belirtilerde ve birinci ölçümden üçüncü ölçüme kortizol değerlerindeki değişimlerin birbirleri ile olan ilişkileri ( $N = 43$ )

|                                      | 1    | 2     | 3     | 4     | 5     | 6     | 7     | 8     | 9     | 10    | 11    |
|--------------------------------------|------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| <b>Kortizol değeri (1)</b>           |      |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |
| <b>Varsanılar (2)</b>                | .03  |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |
| <b>Sanrılar (3)</b>                  | .08  | .57** |       |       |       |       |       |       |       |       |       |
| <b>Garip davranış (4)</b>            | .10  | .10   | .21   |       |       |       |       |       |       |       |       |
| <b>Yapısal düşünce bozukluğu (5)</b> | .12  | .13   | .28   | .13   |       |       |       |       |       |       |       |
| <b>Duygulanımda düzleşme (6)</b>     | .12  | .30*  | .39** | .05   | .28   |       |       |       |       |       |       |
| <b>Aloji (7)</b>                     | .35* | .19   | .17   | .20   | .09   | .33   |       |       |       |       |       |
| <b>Avolüsyon (8)</b>                 | .34* | .06   | .18   | .50** | .22   | .28   | .30   |       |       |       |       |
| <b>Anhedoni (9)</b>                  | .24  | .17   | .18   | .57** | .37*  | .37*  | .47** | .70** |       |       |       |
| <b>Dikkat (10)</b>                   | -.01 | .09   | .18   | .09   | .36*  | .49** | .48** | .21   | .28   |       |       |
| <b>Toplam SAPS puanı (11)</b>        | .12  | .75** | .83** | .43** | .57** | .42** | .24   | .31*  | .43** | .27   |       |
| <b>Toplam SANS puanı (12)</b>        | .33* | .16   | .24   | .42** | .34*  | .65** | .58** | .66** | .80** | .49** | .40** |

\* Korelasyon  $p < .05$  düzeyinde anlamlıdır (iki-uçlu)

\*\* Korelasyon  $p < .01$  düzeyinde anlamlıdır (iki-uçlu)

## 5. TARTIŞMA

Şizofrenide stres ve stres yanıtına yol açtığı bilinen kortizol düzeyi, yaşam olayları ve çocukluk çağı travmalarının 0-5 yıllık, 6-10 yıllık paranoid şizofreni hastalarında ve sağlıklı gönüllülerde karşılaştırıldığı; paranoid şizofreni hastalarında yaşam olayları ve çocukluk çağı travmalarının hastalığın alevlenmesiyle ilişkisinin ve bazal kortizol düzeyleriyle ilişkisinin; kortizol, yaşam olayları ve çocukluk çağı travmalarının psikotik belirtilerin şiddetiyle ilişkisinin; hastaların hastaneye yatış ve çıkış değerlendirmelerinde psikotik belirtilerindeki değişimle kortizol düzeylerindeki değişimin ilişkisinin araştırıldığı bu çalışmada:

Sosyodemografik özelliklere bakıldığında, mesleği olma, medeni durum, çocuk sayısı, öğrenim süresi bakımından kontrol grubu lehine anlamlı bir farklılık saptanmış; mesleği olanların, evli olanların, çocuk sayısı ve öğrenim süresi yüksek olanların kontrol grubunda daha çok olduğu görülmüştür. Bu sonucun şizofreninin insanlar arası ilişkileri bozucu etkisine bağlı olduğu düşünülmüştür.

Sosyal güvence bakımından gruplar arasında ileri derecede anlamlı bir fark olduğu görülmüştür. 0-5 yıllık hasta grubunda sosyal güvencesi olmayanların ve devlet sosyal güvencesi olanların (Yeşil Kartlı) büyük bir oranda olduğu, 6-10 yıllık hasta grubunda sosyal güvencesi olmayanların çok düşük olduğu görülmüştür. Kontrol grubunun sağlıklı gönüllülerden oluşması, bu grubun ağırlıkla hastane çalışanlarından seçilmiş olması sosyal güvencesi olanların yüksekliğini açıklamaktadır. Ülkemizde yapılmış bir çalışmada psikotik hasta popülasyonunda sosyal güvencesi olmayanların oranının %15.7 olarak saptanmış olmasına bakılarak, 0-5 yıllık hasta grubundaki %28.6 oranının oldukça yüksek olduğu söylenebilir (180). 0-5 yıllık hasta grubunda sosyal güvencesi olanların düşüklüğü, hastaların ailelerinin sosyal güvence haklarından yararlanmalarının hastalığın süregelenleşmesi ve işlemlerin zaman almasıyla mı ilgili olduğu araştırılması gereken bir konu olarak görünmektedir.

Şizofreninin ailenin yaşam biçimini etkileme derecesine ilişkin hasta yakınının değerlendirmesi ile ilgili sonuçlar hastalık süresi uzadıkça ailenin yaşam biçiminin etkilenme derecesinin de ağırlaştığını göstermektedir.

Hasta grupları arasındaki yaş farkının grupların oluşturulmasında hastalık süresinin temel alınmasından kaynaklandığı bu nedenle doğal bir sonuç olduğu düşünülmektedir. Hasta gruplarıyla kontrol grubu arasında yaş farkı olmaması araştırma-

nın yaş değişkeninden bağımsız değerlendirilebilirliğini düşündürmektedir. Bunun yanında hasta grupları arasındaki yaş farkı, istatistik değerlendirmelerde göz önüne alınmış ve istatistik olarak kontrol edilmiştir.

Benzer şekilde hastalık alevlenmesi ve yatırılarak tedavi sayısı bakımından 6-10 yıllık hasta grubunun daha yüksek sayılara ulaştığı ve farkın anlamlı olduğu görülmüştür bu sonuç da grupların oluşturulmasının doğal bir sonucu olarak değerlendirilmiştir.

Kardeş sayısı bakımından hasta ve kontrol grupları arasında bir fark olmadığı saptanmış grupların bu başlık açısından homojen olduğu görülmüştür.

Şizofreninin pozitif ve negatif belirtileri bakımından yatış ve çıkış değerlendirmelerinde iki grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır. 0-5 yıllık hastalar ve 6-10 yıllık hastalar arasında yatıştaki psikotik belirtilerin şiddetinin ve çıkıştaki psikotik belirtilerin şiddetinin bir fark göstermiyor olması grupların tedavi cevabı arasında bir fark olmadığını göstermekte olup diğer sonuçların tedavi cevabından etkilenmediği düşünülebilir. Şizofrenide hastalığın ilk 5-10 yılı genellikle pozitif psikotik belirtilerin alevlenmesi, hastanın ataklar arası belirtisiz ya da aktif olarak psikotik durumda kalması ile karakterizedir. Sonrasında belirtilerin durulduğu ve alevlenme sayısının azaldığı bir plato dönemi gelmektedir (4). Araştırmaya katılan tüm hastaların paranoid şizofreni hastası olması da hasta gruplarının pozitif ve negatif belirtilerinin şiddeti ve tedavi yanıtında farklılık olmamasını açıklayabilir.

Stres yapay yoldan farmakolojik zorlamayla metabolik olarak oluşturulabilmekte (81) ya da doğal yoldan oluşmaktadır. Uyarıcı ve yanıtın karşılıklı etkileştiği stres tepkisi süreci fizyolojik ya da psikososyal, hayali ya da beklenen gerginlikler tarafından tetiklenir (52). Psikososyal stres kaynağı olan yaşam olaylarının verdiği distresin şiddetini ve uyum yapma güçlüğünün şiddetini ve çocukluk çağı travmalarını değerlendirmek stresi ölçmenin uygulanan yöntemleridir. Ancak stresi ölçmenin tanımlanmış standart bir yöntemi bulunmamaktadır. Stresi psikozun seyriyle ilişkilendiren pek çok araştırma yaşam olaylarına ve çocukluk çağındaki travmatik yaşantılara odaklanmaktadır. Şizofreni hastaları ile sağlıklı kontrolleri karşılaştıran bazı çalışmalar yaşam olaylarının hastalık başlangıcından önceki iki, üç haftalık döneme toplanma eğiliminde olduğunu (126), şizofreni hastalarının hastalık başlangıcından önceki üç haftalık sürede (121, 122, 125, 139), altı aylık sürede (124), bir yıllık süre-

de (123, 128) daha fazla yaşam olayı bildirdiğini; bazıları sağlıklı kontrollerin son bir ay (133) ve son bir yıl içinde (114) daha fazla yaşam olayı bildirdiğini göstermiş, bazı çalışmalar ise şizofreni ve sağlıklı kontrol grupları arasında yaşam olaylarının sayısında fark saptamamıştır (136).

Şizofreni hastalarını ileri dönük izleyen bazı çalışmaların bulguları hastalığı nüks edenlerin etmeyenlere göre hastalık öncesi daha fazla yaşam olayı yaşadığı yönündedir (116, 127).

Literatürün yoğunlaştığı (120) şekilde bu araştırmada da yaşam olayları açısından alevlenme öncesi bir yıllık döneme bakılmıştır. SYOO'de distres ve uyum puanlarında gruplar arası farklılıkların olduğu tek zaman dilimi yani yatırılmadan bir ay öncesinde, fark anlamlı olamakla birlikte 0-5 yıllık hasta grubunun 0-6 yıllık hasta grubundan ve kontrollerden daha fazla sayıda yaşam olayı bildirdiği ve kontrollerin her iki hasta grubundan daha az yaşam olayı bildirdiği görülmektedir.

Bu sonuçlar psikotik hastaların hastaneye yatırılmadan önceki üç aylık süredeki yaşam olayları değerlendirildiğinde tekrarlayan epizod grubuna oranla ilk/erken dönem epizod grubundakilerin anlamlı olarak daha fazla sayıda yaşam olayı bildirdiği, yakın dönemdeki yaşam olayları ve hastalık süresinin negatif korelasyon içinde bulunduğu literatürle (120) benzerdir. Şizofreni tanısı koyulmadan ya da psikotik alevlenmeden önceki yakın dönemde yaşam olayı yaşayanların daha iyi prognozu olduğu bilgisi (140, 141, 142) düşünüldüğünde yaşam olaylarının sorgulanması ile alınacak bilgiler ışığında hastalığın seyri ile ilgili öngörülerde bulunulabileceği, tedavi planının buna göre yapılabileceği ve sonuçta daha iyi prognoza katkı sağlayabileceği düşünülebilir. Post'un yanma modeli ile araştırma bulguları bir araya getirildiğinde stres-diyatez modelinde yaşam olaylarının stresin bir parçası olduğu, şizofreni hastalarında yaşam olaylarına duyarlılığın altında diyatezi oluşturan biyolojik bir mekanizma olduğuna yönelik kanıtların tekrarlandığı söylenebilir.

Öte yandan yeni başlangıçlı ve kronik şizofreni hastaları arasında yaşam olaylarının sayısında fark saptamayan (109) çalışmalar da bulunmaktadır.

Birbirinden farklı sonuçlar değerlendirilirken yaşam olaylarının değişik ölçeklerle değerlendirildiği, öz bildirim ölçeklerinin güvenilirliği, özellikle hastalığın doğası düşünüldüğünde geriye yönelik anımsama güçlükleri ve sanrılardan da etki-

lenme olasılığı olan yanlış anımsamalar gibi yöntemle ilgili konular göz önünde bulundurulmalıdır.

Bu yöndeki literatür de stres ve psikozla ilgili çalışmalarda karışık sonuçlar ve yöntem hatalarının olduğuna; en temel kısıtlılığın ise stres ölçümü için yaşam olaylarına odaklanmak olabileceğine; hastalık belirtilerinin ve günlük stresin de önemsenmesinin yol gösterici olabileceğine işaret etmektedir (117). Bu çalışmada Sorias Yaşam Olayları Ölçeği kullanılarak sadece yaşam olaylarının sayısı değil, yaşam olaylarının kişilerde yarattığı stresin derecesi ve uyum yapma güçlüğüne derecesi de ölçülmüştür. Stresi ölçmenin standart bir metodunun olmayışı bu konuda çalışıyor olmanın getirdiği doğal bir kısıtlılıktır. Stresi ölçmenin bir yöntemi olarak yaşam olaylarının sayısı dışında işaret edilen noktalara odaklanmak gelecek çalışmaların konusu olabilir.

Çalışmada her iki hasta grubunun karşılaştıkları yaşam olaylarından kontrollere oranla anlamlı derecede daha çok distres ve daha çok uyum yapma güçlüğü yaşadığı saptanmıştır. Şizofreni hastalığı olan bireylerin sıklıkla kısıtlı sosyal destek sistemleri ve baş etme becerileri, düşük sosyoekonomik düzey ve etiketlenme gibi etkenlerin sonucu olarak strese yatkın yaşam tarzları olduğu bilinmektedir (181). Şizofreni hastalarında düşük benlik saygısı ve düşük öz-etkinlik hastaların yaşam olaylarını genel olarak daha az kontrol edilebilir ve daha kötü baş edilmiş olaylar olarak değerlendirmelerine yol açabilecek özellikleridir (182) ve sonuçta hastaların yaşam olaylarını, olumsuz olayların rahatsızlık verici doğasını artırıcı ve olumlu olayların iyileştirici potansiyelini engelleyecek şekilde değerlendirmelerine neden olmaktadır (183). Sağlıklıların şizofreni hastalarına göre yaşam olayları ile baş ederken daha az stres yaşadığını (184), yakın zamanlı başlangıçlı şizofreni hastalarının kontrollere oranla yaşam olaylarını daha kötü baş edilir bulduğunu (114) gösteren literatür araştırma bulguları ile benzerdir. Çalışmanın şizofreni hastalarının strese daha yatkın olduğunu gösteren bulguları, hastaları stresten uzak tutmak, bu bilgiyle tedavi ve izlem programları düzenlemek açısından yol gösterici olabilir.

Bir aydan daha eski, yakın dönem yaşam olaylarının gruplar arasındaki farklılıkları yordayıcı olmadığı bulunmuştur. Son bir yıldaki yaşam olaylarının sorgulandığı bu araştırmanın sonucunda, şizofreni hastalarında özellikle alevlenmeden hemen

önceki dönemin yaşam olayları açısından incelenmesinin önemli olacağı düşünülmüştür.

Sorias Yaşam Olayları Ölçeğinde araştırmadaki tüm zaman dilimleri için yaşam olayları sayısı, distres puanı ve uyum puanının çoklu eşdoğrusallık (*multicollinearity*, bir korelasyon matriksinde .90 üzerinde korelasyona sahip değişkenlerin olması) içinde olduğu görülmüştür. Mantıksal açıdan bu tür değişkenlerin hata değerlerini artırdığı için analizin gücünü azalttığı söylenmektedir (179). Bu nedenle gelecek çalışmalarda araştırmanın sorusuna uygun olarak üç değişkenden birinin kullanılması yani tek değişkene indirgenmesi istatistiksel ve mantıksal olarak hataya karşı koruyucu olabilir.

Çocukluk çağı travmalarının duygusal istismar alt ölçeğinden 6-10 yıllık hasta grubu, 0-5 yıllık hasta grubuna ve kontrollere oranla daha yüksek puanlar almıştır. Ölçeğin ağırlıklı puanı açısından 6-10 yıllık hasta grubunun kontrol grubundan daha çok çocukluk çağı travması bildirdiği buna karşılık 0-5 yıllık hasta grubunun kontrol grubuyla ve 6-10 yıllık hasta grubu ile anlamlı bir fark oluşturmadığı görülmüştür. Çocukluk çağı duygusal ihmal ve istismarının örneklemin hemen tamamında görülmesi ölçek sorularının anlaşılıp yorumlanması ile ilgili yöntemsel bir kısıtlılıktan kaynaklanıyor olabilir. Ancak yöntemsel kısıtlılıklar bu yüksek oranın tamamını açıklamayabilir. Paranoid şizofreni hasta grubunda ve sağlıklı gönüllülerde CTQ-53 ile değerlendirilen duygusal ihmal ve istismarın yüksek olduğu bilgisi klinisyenin aklında olmalıdır.

Genel popülasyonda yapılan çalışmalar psikoz tanısından bağımsız olarak çocukluk çağında istismara uğrayanların daha fazla pozitif psikotik belirtileri olduğuna (148), Schneiderian belirtilerin çocukluk çağı travmaları ile yüksek derecede ilişkili olduğuna (149) işaret etmektedir. Diğer psikiyatrik tanılarla karşılaştırıldığında çocukluk çağı travmasına uğrayanlarda daha fazla şizofreniform bozukluk ve psikotik bozukluk (159) tanısı, çocukluk çağında cinsel istismara uğrayanlarda daha fazla psikotik bozukluk tanısı (154) koyulduğunu gösteren literatürle beraber psikotik bozukluğu olanları temel alan çalışmalar çocukluk çağı travmasının genel popülasyondan belirgin olarak fazla olduğunu (160) şizofreni tanısı ile izlenen hastaların % 85'inin çocukluk çağı travmaları yaşadığını (156) göstermektedir. Buna karşılık cin-

sel istismar deneyimi ve psikoz arasında bir ilişki bulamayan çalışmalar da vardır (158).

Çocukluk çağı travmalarının genel olarak 6-10 yıllık hasta grubunda kontrollerden anlamlı olarak fazla olması, duygusal istismarın tek başına 6-10 yıllık hasta grubunda, 0-5 yıllık hasta grubundan ve kontrollerden anlamlı olarak fazla bulunmuş olmasıyla birlikte 0-5 yıllık hasta grubunda 6-10 yıllık hasta grubuna göre daha az olmasının ve 0-5 yıllık hasta grubunda kontrollerden fazla ancak anlamlı farkının olmamasının çoğunlukla daha genç olan 0-5 yıllık hasta grubunun negatif bildirim yanlılığına bağlı olabileceği düşünülmüştür. Hasta grubuna önce doldurmaları için özbildirim ölçekleri verilmiş daha sonra eksik ya da yanlış anlaşıldığı düşünülen sorular araştırmacı tarafından tekrar hastaya açıklanmıştır, bazı hastalarda da ölçekler araştırmacının hastaya okuması ile doldurulmuştur. Bu süreçte 0-5 yıllık hasta grubunda negatif bildirim yanlılığı olabileceği gözlenmiştir.

Bir kadının çocukken cinsel istismara maruz kaldığını başka birine anlatması için geçen ortalama sürenin 16 yıl olduğunu (185) gösteren literatürün işaret ettiği durumun, çalışma örnekleminin bir kısmı için de geçerli olduğu düşünülebilir.

Bir deneyimin merkezi sinir sisteminde kaydedildiğini gösteren şekilde beyni ya da diğer beden işlevlerini etkileyen biyolojik yanıt ortaya çıkarıyorsa bir stresör oluşturabileceği görüşü ve psikososyal stresin öznel doğası nedeniyle, özbildirim ölçekleriyle toplanan verilere dayalı araştırmaların psikososyal stres ve psikoz arasındaki ilişkinin gücünü olduğundan az olarak gösteriyor olabileceği (1) bilgileri derlendiğinde stres ve stres yanıtını ölçmenin yaşam olayları ve çocukluk çağı travmaları yanında biyolojik bir belirteci olabileceği düşünülmüştür. Araştırmalarda, başlangıçtaki HPA eksen işlevselliği ve bazal kortizol düzeyleri tipik olarak bir deneysel manipülasyonun yokluğunda elde edilen endeks olarak tanımlanmaktadır (1). Bu araştırmada hastaların hastaneye yattıkları ve 12 saatlik yemek ve sigara perhizinin sağlandığı ilk gün saat 08:00'de ölçülen kortizol değeri bazal kortizol değeri olarak kabul edilmiştir. Psikotik epizodda olan ve yatan hastaların alındığı çalışmamızda hastaların ilaçsız bırakılması etik olarak uygun bulunmamıştır. Hastaların yatırılmadan önceki dönemde ilaç kullanıp kullanmama durumu kortizolle ilişkili analizlerde istatistiksel olarak kontrol edilmiştir.

Çalışmada birinci ölçümdeki kortizol değerleri 6-10 yıllık hasta grubunda kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek bulunmuş ancak kontrol grubu ile 0-5 yıllık hasta grubu ve her iki hasta grubu arasında fark saptanmamıştır. En düşük kortizol düzeyleri kontrol grubunda saptanmıştır. İkinci ölçümdeki ve üçüncü ölçümdeki kortizol değerlerinde gruplar arası farklılık saptanmamıştır.

Şizofreni hastalarının aşırı bazal 24 saatlik hipofiz-adrenal aktivitesine sahip olduklarına işaret eder şekilde ilaç kullanmayan ilk epizod şizofreni hastalarında (74), antipsikotik tedavi görmekte iken en az yedi gün (73, 76) ve iki hafta (77) ilaçsız bırakılan şizofreni hastalarında, bununla beraber tek antipsikotik kullanan kadın şizofreni hastalarında (75), en az altı haftadır stabil ilaç tedavileri olan şizofreni hastalarında (78), ilaç kullanan ve kullanmayan ilk epizod psikozlarda (87) ortalama kortizol düzeyleri kontrollerden yüksek bulunmuş; tedavi altında ve klinik olarak dengeli hastalarda (79), tedavi gören paranoid şizofreni hastalarında (100), yüksek ve düşük doz antipsikotik tedavi görmelerine göre iki gruba ayrılmış şizofreni hastalarında (96) ise fark bulunmamış; ilaç kullanan ve kullanmayan ilk epizod psikozlarda körelmiş kortizol uyanma yanıtı (87) bulunmuştur.

Çalışmaların örneklemi ilk epizod şizofreni hastalarından, son iki yılda psikoz başlangıcı olan hastalardan, sadece dirençli hastalardan, 2-22 yıllık hastalardan oluşabilmektedir. Bu çalışmada hastalar 0-5 yıllık ve 6-10 yıllık olarak gruplandırılmış ve sağlıklı kontrollerle karşılaştırılarak üç grup incelenmiştir. Araştırmada en fazla 10 yıllık ve sadece paranoid şizofreni hastalarının bulunması örneklemin homojenliği açısından önemlidir.

Kortizol düzeylerine tükürük veya serumdan bakılabilmektedir. Araştırmalar arasında kortizol numunesinin farklı olması, diurnal kortizole veya kortizol uyanma yanıtına bakılması gibi yöntemsel farklılıklar sonuçları çeşitlendirebilir. Bu araştırmada kortizol uyanma yanıtına serum kortizolünden bakılmıştır. Psikotik epizodda ve çoğu istemsiz olarak yatan hasta örnekleminde, hastanın pek çok kurala uyması ve kendisinin toplaması gereken tükürük örneği yerine serum kanından kortizol düzeylerinin çalışılması; gün içindeki aktivitelerden de en az etkilenmesi hedeflenerek ve hastaların uyumu da göz önüne alınarak, uyanma öncesi pik yaptığı bilinen kortizol düzeylerinin yemek ve sigara perhizi sonrası sabah saat 08:00' de bir kez çalışılması planlanmıştır.

6-10 yıllık hasta grubunda anlamlı olmak üzere hastalarda kontrollerden daha yüksek kortizol uyanma yanıtı değerlerinin olması şizofrenideki artmış HPA eksen aktivitesinin literatürle uyumlu bir göstergesi olarak yorumlanmıştır. HPA eksenindeki disregülasyonun yıllar içinde arttığı düşünülebilir.

Hastaneye yatırılmanın üçüncü gününde yani henüz klinik iyileşme görülmeden bu farkın ortadan kalkması ve tedavi sonrasında da gruplar arası farksızlığın devam etmesi kortizoldeki düşmenin tedaviye klinik yanıtın çok antipsikotik ilaç kullanımı ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir. Bunun yanında sağlıklı gönüllülerde yapay stres uygulayarak kortizol düzeylerinde anlamlı yükselme sağladıktan sonra tedavi edici olmayan dozlarda atipik antipsikotik olan ziprasidon (98) ve ketiapin (97) verilerek yapılan çalışmalarda kortizolde anlamlı düşmenin gözlenmesi ve sağlıklı gönüllülerde yine tedavi edici olmayan dozlarda atipik antipsikotik olan olanzapin ve ketiapin (99) verilerek kortizolde plaseboya oranla anlamlı düşmenin gözlenmesi, tedaviye yanıt veren şizofreni hastalarında anlamlı olarak daha yüksek tedavi öncesi kortizol düzeylerinin saptanması (101) bazı hastalar için antipsikotik ilaçların etki mekanizmalarından birinin HPA ekseninin baskılanması olduğu olasılığını düşündürmektedir. Tedavi yanıtı olmadan önce etki mekanizması olarak HPA eksen baskılanması çalışmada kortizol düzeylerinde yatırılmanın üçüncü günü saptanan ve hastane çıkışında da devam eden düşmenin nedeni olabilir. Benzer etkiye şizofreni hastalarında hastaneye yatmanın psikososyal stresi azaltıyor (115) olmasının neden olduğu da düşünülebilir.

Yaşam olaylarının sayısı ve çocukluk çağı travmalarının demografik değişkenler (cinsiyet, yaş ve öğrenim süresi) ile açıklananın ötesinde şizofreni hastalarındaki alevlenme sayısının ve birinci ölçümdeki kortizol değerlerinin yordanmasını daha iyi hale getirip getirmediği incelemek için hiyerarşik regresyon analizleri yapılmıştır. Çocukluk çağı travmaları ve yatırılmadan önceki bir ay içindeki yaşam olaylarının birlikte ayrıca çocukluk çağı travmaları ve yatırılmadan önceki üç ay içindeki yaşam olaylarının birlikte alevlenme sayısını yordayıcı etkisinin olduğu görülmüştür. Çocukluk çağı travmaları ile birlikte sırayla yatırılmadan altı ay ve bir yıl önceki yaşam olayları ele alındığında alevlenme sayısını yordayıcı etkinin ortadan kalktığı görülmüştür.

Nörogelişimsel model ve stres diyatez modeli düşünülerek çalışma sonuçlarında, çocukluk çağı travmalarının ve hastalık başlamadan bir ay önceki yaşam olaylarının beraber alevlenme sayısını yordamasına bakıldığında çocukluk çağı travmatik yaşantılarının stresin ve diyatezin bir parçası olduğu, yakın zamanlı yaşam olaylarının stres verici etkisi ile birleştiğinde psikotik alevlenmeleri tetiklediği söylenebilir. Psikososyal stresörlerden kaynaklanan stres hem stresin hem de diyatezin bir parçasını oluşturmaktadır. Sonuç olarak şizofreni hastalarında çocukluk çağı travmalarının ve özellikle yakın dönem yaşam olaylarının incelenmesi hastaların olası risk açısından bu stresörlerden korunması yönünde bir motivasyonla yararlı olabilir.

Çocukluk çağı travması olanlarda mekanizması bilinmemekle beraber HPA hasarına bağlı olabileceği düşünülen çoğunlukla azalmış kortizol uyanma yanıtı (166, 167, 168, 169) benzer şekilde şizofreni hastalarında azalmış kortizol uyanma yanıtı (170) saptanmış ancak ilk epizod psikotik bozukluğu olanlarda yükselmiş kortizol uyanma yanıtı (87) gösterilmiştir. Aynı çalışmada diurnal kortizol düzeyleri yakın zamandaki stresli olayların sayısı ile negatif korelasyon içinde bulunmuştur.

Bu çalışmada çocukluk çağı travmalarının ve sırayla yatırılmadan önceki bir ay, üç ay, altı ay ve bir yıl içindeki yaşam olaylarının birlikte kortizol uyanma yanıtı düzeylerini yordayıcı etkisi olmadığı saptanmıştır.

Yatarak tedavi edilen şizofreni hastalarında psikotik belirti düzeyi ile yaşam olaylarının derecesi arasında ilişki bulmayan (134), izlemde olan şizoaffektif bozukluk ve şizofreni hastalarında yaşam olaylarını psikotik belirtilerde artışla ilişkili bulunan (130) çalışmalar vardır.

Şizofreni hastalarında psikoz dışı psikiyatrik tanı koyulan hastalara oranla özellikle fiziksel istismar olmak üzere çocukluk çağı travmaları anlamlı olarak fazla bulunmuştur (161). Yatarak tedavi gören şizofreni hastalarında çocukluk çağında cinsel ya da fiziksel istismara uğramış olanların uğramamışlara göre daha fazla pozitif belirtisi olduğu; emir veren sesler, görsel halisünasyonlar, referans ve zarar görme hezeyanları, düşünce sokulması ve zihin okuma hezeyanlarının istismar deneyimi ile anlamlı ilişkide olduğu (152) bulunmuştur. Ayaktan tedavi edilen şizofreni hastalarında istismar öyküsü olmayanların %19'unda, fiziksel istismara uğrayanların %47'sinde, cinsel istismara uğrayanların %55'inde, cinsel ve fiziksel istismara uğrayanların %71'inde varsanılar saptanmıştır (157). Çocukluğunda cinsel istismara uğ-

rayan ilk epizod şizofreni hastalarında SAPS puanı diğer travmalara uğrayanlara göre anlamlı olarak daha yüksek, duygusal istismarın varlığı ve şiddeti, fiziksel ihmalin varlığı varolanların şiddeti ile ilişkili bulunmuştur (162).

Psikoz hastalarında bilişsel işlevlerde bozulmanın körelmiş kortizol uyanma yanıtıyla ilişkili olduğunu gösteren (88), şizofreni hastalarında akut alevlenme dönemi ile hastalığın dengeli seyrettiği dönemdeki kortizol değerleri arasında fark saptamayan (82), en az üç haftadır psikotrop ilaç kullanmamış hastalarda pozitif belirtili şizofreni hastalarının bazal kortizol düzeylerini negatif belirtili olanlardan anlamlı olarak yüksek bulan (85), uzun yıllardır yatırılarak tedavi gören ve üç hafta ilaçları kesilen şizofreni hastalarında bazal kortizol değerleri ile SANS toplam puanı, dikkat alt ölçek puanı ve SAPS'in yapısal düşünce bozukluğu alt ölçeği puanları arasında zayıf derecede negatif ilişki bulan (85); buna karşılık kortizol düzeyleriyle negatif ya da pozitif psikotik belirtili olarak ayrılmış hasta grupları arasında (84), belirti şiddeti ve tipi arasında (75, 79, 86, 87) ilişki saptamayan çalışmalar vardır.

Bu çalışmada psikotik alevlenmeden önceki bir ay içindeki yaşam olaylarının (son bir ay içindeki yaşam olaylarının distres puanı), çocukluk çağı travmalarının (çocukluk çağı travmaları ölçeğinin ağırlıklı puanı) ve kortizol uyanma yanıtının birlikte, yatış değerlendirmesinde SANS ve SAPS ile değerlendirilen negatif ve pozitif psikotik belirtilerin şiddeti ile ilişkili olmadığı bulunmuştur.

Şizofreninin pozitif ve negatif belirtilerinde yatış ve çıkış değerlendirmeleri arasındaki farkla, birinci ve üçüncü ölçümdeki kortizol değerleri arasındaki farkın korelasyonları incelendiğinde (Bkz. Tablo 4.17.) kortizol değerlerindeki değişimin SANS toplam puanı, aloji ve avolüsyon alt ölçek puanları ile pozitif korelasyon içinde olduğu görülmektedir. Sonuçlar tedaviye dirençli şizofreni hastalarında antipsikotik tedavi ile anlamlı olarak düşen ve iki haftalık ilaçsız bırakıldıkları dönemde kortizol düzeylerinin negatif belirtilerle korelasyon içinde yükseldiği gözlenen literatürle benzerdir (77). Şizofreni hastalarında kortizolle bilişsel işlevlerdeki performansın tersine ilişkili olduğunu (186, 187); tersine körelmiş kortizol uyanma yanıtının bilişsel işlevlerdeki bozulma ile ilişkili olduğunu gösteren (88) yayınlar ilişkinin bu yönünün henüz aydınlanmadığını düşündürmektedir.

Hayvan ve insan çalışmaları stresin beynin çeşitli bölgelerinde geri dönüşlü veya geri dönüşsüz olarak değişikliklere neden olduğunu göstermiştir. İnsan bedeni

adaptasyon gösterme eğilimindedir ve beynimiz de strese cevap olarak adaptif değişim geçirmektedir. Bu adaptif plastisite hayvan ve insanlarda stres kaynaklarının öğrenilmesi ve baş edilmesi açısından önemlidir ve muhtemelen bedenin bu streslerden en az zararı görmesini amaçlamaktadır. Ancak erken yaşam stresleri ve uzun süreli stresle de bu adaptif mekanizma çeşitli psikiyatrik ve bedensel hastalıklara zemin hazırlayabilmektedir. Stresin fizyolojik ve patolojik etkilerinin ortaya çıkarılmasıyla ilgili yeni çalışmalar patolojik etkilerden korunma ve hastalıkların tedavisi açısından önemli olacaktır (188).

Şizofreni etiyolojisine ait modellerde yer almakla beraber rolü henüz kesinleşmemiş ancak psikotik alevlenmelere olan etkisi literatürde pek çok kez tekrarlanmış olan çocukluk çağı travmaları ve yaşam olaylarıyla ölçülen stresin önemi araştırmada da görülmektedir. Araştırma bulguları psikotik epizoddaki hastalarda kontrollerden yüksek kortizol düzeylerine işaret etse de stres ve stres yanıtını kortizolle işaretlemenin önünde pek çok engel vardır. Yöntem farklılıklarından da kaynaklanan çeşitli araştırma sonuçları ve HPA eksenin en önemli göstergesi nörosteroid olan kortizolün pek çok değişkenden etkilendiği göz önünde bulundurulmalıdır. Kortizolün şizofrenideki rolünü anlamak için özellikle antipsikotik ilaçlar ve hastalık süresi olmak üzere daha çok değişkenin kontrol edildiği homojen örneklemli çalışmalarla bu rolün stresle kısıtlı olup olmadığını inceleyen araştırmalara, kortizolün bir endofenotip olarak potansiyelini anlamak için ise farklı desendeki araştırmalara ihtiyaç vardır.

### 5.1. Kısıtlılıklar

Araştırmanın sonuçları yorumlanırken bazı kısıtlılıklar göz önünde bulundurulmuştur.

0-5 yıllık ve 6-10 yıllık hasta gruplarını oluşturan hastalar arasında hastalık süresinin farkı az olduğu için, ilk atak psikotik bozukluk (olası kısa psikotik bozukluk, şizofreniform bozukluk) hastalarını da kapsayan yakın zamanlı başlangıcı olan hasta grubunun ve kronik hasta grubunun özelliklerini ve farklarını yansıtmakta istatistiksel güçlükler olabilir.

Araştırmaya katılıp çıkış ölçüm ve değerlendirmeleri yapılmadan çıkarılan beş hasta ve araştırmaya katılmayı kabul etmeyen iki hastanın çalışma örnekleminde farklı olması ve çalışma sonuçlarını etkilemesi mümkündür.

Araştırma örneklemini oluşturan hastaların tamamı paranoid tip şizofrenidir ve en fazla on yıllık hasta vardır. Tüm hastaların psikotik epizodda olma koşulu aranmıştır ve örneklem yatan hastalardan oluşturulmuştur. Dolayısıyla psikotik alevlenmede olan ve yatış endikasyonu koyulup yatırılan hastalar araştırmaya katılmıştır. Sonuçlar tüm şizofreni hastalarına genellenemez.

Araştırma bir tez çalışmasıdır ve örnekleme dokuz aylık süre içinde 100 yataklı bir bölge hastanesi ve 18 yataklı bir üniversite hastanesine yatırılan hastalardan oluşturulmuştur. Araştırmaya alınma ve araştırmadan dışlama ölçütleri belirlenirken bu kısıtlılıklar göz önünde bulundurulmuştur.

En fazla 10 yıllık paranoid şizofreni hastaları araştırmaya alındığı için hedef hasta kitlesinin ortalama 20-45 yaş grubunda olacağı tahmin edilebilir. Bu yaş grubunda hipertansiyon sıklığının kadınlarda %6.4-18.3 arasında, erkeklerde %11.2-23.2 arasında değiştiği (189), toplumda tip II diyabetes mellitus sıklığının ortalama %12.3 olduğu (190), hiperlipidemi sıklığının erkeklerde %34 kadınlarda %25 olduğu (191) göz önüne alındığında bu kronik hastalıkların dışlanması ile araştırma evrenindeki önemli bir kısım hastanın dışlanacağı düşünüülerek hipertansiyon, hiperlipidemi, diyabetes mellitus dışında bedensel hastalığı olanların dışlanmasına karar verilmiştir. Bu bir kısıtlılık olmakla beraber hasta grubunda, sadece bir hastada kontrol altında hiperlipidemi ve tip II diyabetes mellitus saptanmıştır.

Sağlıklı gönüllülerden oluşan kontrol grubunda geçmişte ve halen tedavi gerektirir akut ya da kronik psikiyatrik hastalık olup olmadığı psikiyatrik muayene ile saptanmıştır.

Araştırmada hastalardan öz bildirim ölçekleri doldurmaları beklendiğinden okuma yazması olma ve ölçekleri doldurmaya engel bilişsel yetersizliği olmama koşulu aranmıştır. Dolayısıyla örneklem klinik olarak kısmen daha iyi durumdaki hasta grubundan oluşmuş olabilir.

Hastaların olayları anımsama güçlüğü olabileceği gibi hastalık başlangıcının kesin tarihi de doğru hatırlanamayabilir, sanrılardan da etkilenme olasılığı olan yanlış anımsamalar gibi şizofreninin doğasıyla ilgili konular; çalışmanın çocukluk çağı travmalarını ve yakın zamanlı da olsa geçmiş yaşam olaylarını inceleyen retrospektif kısmı, travmaya maruz kalanların tipik olarak istismar öykülerini açıklamaktan çekinmeleri, öz bildirim ölçeklerinin güvenilirliği, soruların nasıl anlaşılıp yorumlandı-

ğı, araştırmacının açıkladığı ya da araştırmacının okuması ile doldurulan sorularda negatif bildirim yanlılığı olabileceği gibi yöntemle ilgili konular kontrol edilemeyen ancak göz önünde bulundurulması gereken konulardır. Ölçeklerin uygulanması hastaların çocukluk çağı travmalarını ve yaşam olaylarını anımsamakta güçlük çekebilme ya da yanlış anımsayabilme olasılığını en aza indirmek için hastaların çıkmalarına en yakın zamanda yapılmış, hasta aileleri, ulaşılabilen yakınları ve arkadaşları ile de yüzyüze ya da telefonda görüşmeler yapılmıştır. Psikiyatrik hastaların travmaları hakkında verdikleri bilginin güvenilir olduğunu (160) ve duygusal yanıtlarını tutarlı ve mantıklı olarak açıklayabildiklerini (183, 192) gösteren yayınların yanı sıra ayakta tedavi gören şizofreni hastalarında yaşam olaylarının güvenilirliğini araştıran bir çalışmada 18 şizofreni hastasından 102 maddelik yaşam olayları listesini son 12 ay için doldurmaları istenmiş, hasta ve bakım veren yakınları ile görüşülmüş, zor hastalar için iki yakın ile görüşülmüş, çiftler arası tutarlılık %22 iken, subjektif maddelerde objektif olanlara göre daha düşük güvenilirlik saptanmış, olay tarihinin tutarlılığı çok düşük bulunmuş ve bulgular geriye dönük çalışmaların güvenilirliğini gölgeler, şeklinde yorumlanmıştır (193).

Stresin ve stres yanıtının ölçümü için çocukluk çağı travmalarına ve yaşam olaylarına ve kortizol biyolojik bir belirteç olabilir mi sorusuyla, kortizol düzeylerine bakılmıştır. Literatür stres ve psikozla ilgili çalışmalarda yöntem hatalarına, yaşam olaylarına odaklanmanın bir kısıtlılık olduğuna, hastalık belirtilerinin ve günlük stresin de önemsenmesinin yol gösterici olabileceğine işaret etmektedir (117). Stresi ölçmenin standart bir metodunun olmayışı bu konuda çalışıyor olmanın getirdiği doğal bir kısıtlılıktır.

Psikoz ve yaşam olayları arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmaların temel kısıtlılıklarından biri yaşam olaylarının psikotik alevlenmeleri tetikleyici etkisinin mi olduğu yoksa hastaların şizofreninin doğası nedeniyle strese yatkın yaşam tarzları mı olduğudur. Hastalığın doğasından kaynaklanan bu sorun yaşam olayları ölçeğindeki yaşam olaylarını psikotik alevlenmeden önceki bir yıl, altı ay, üç ay ve bir ay içinde gerçekleşen olaylar olarak sınıflandırarak aşılına çalışılmıştır.

Antipsikotik ilaçların kortizol düzeylerini etkileme olasılığı olmasına karşın akut psikotik alevlenmedeki ve yatış endikasyonu olan hastaları ilaçsız bırakmak etik açıdan uygun bulunmamış ve klinik pratik olarak mümkün olmamıştır.

Çalışmanın hasta örneklemini yatılmayı gerektiren psikotik alevlenmesi olan ve çoğu istemsiz olarak ve şehir dışından sevk edilen paranoid şizofreni hastalarından oluşmaktadır. Tüm bu yaşantıların ve hastaneye yatırılıyor olmanın yarattığı akut stresin kortizol düzeyleri üzerine etkisi olabilir; ancak bu tüm hastalar için geçerlidir. Hastaneye yatırılarak tedavi edilen psikotik epizoddaki hastalarda her ne kadar hastaneye yatırılmanın üçüncü gününde de kortizol düzeyleri ölçülmüşse de, kortizol düzeylerinde birinci ölçümde saptanan gruplar arası farkın ikinci ölçümde ortadan kalkmasının, yatırılmanın yarattığı akut stres etkisinin ortadan kalkmasından ya da antipsikotik tedaviden kaynaklanıp kaynaklanmadığını ayırt etmek mümkün olmamıştır.

Kortizol düzeylerine serumdan ve tükürükten bakan, kortizol uyanma yanıtına, diurnal kortizol ritmine bakan, saatlik gün boyu ya da bir iki gün ölçüm yapan çalışmalar sonuçları çeşitlendirmektedir. Bu araştırma sonuçları sadece kortizol uyanma yanıtı kapsamaktadır.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışma sadece akut alevlenmedeki ve en fazla 10 yıllık hastalık geçmişi olan paranoid şizofreni hastalarından oluşan oldukça homojen hasta grubunda içerdiği örneklem sayısı nedeniyle önemlidir. Aynı örneklemde yaşam olayları ve çocukluk çağı travmalarıyla birlikte kortizol uyanma yanıtını ve psikotik belirtilerin şiddetini inceleyen; aynı zamanda kortizol uyanma yanıtının hastanede yatarak tedavi sonrasında psikotik belirtilerin şiddetindeki değişimle ilişkisini inceleyen başka araştırmaya rastlanmamıştır.

Araştırmada son bir yıl içindeki yaşam olaylarına odaklanılmış, fark anlamlı olmamakla birlikte, özellikle 0-5 yıllık hasta grubunun kontrollerden daha fazla sayıda yaşam olayı ile karşılaştığı ve her iki hasta grubunun karşılaştıkları yaşam olaylarından kontrollere oranla anlamlı derecede daha çok distres ve daha çok uyum yapma güçlüğü yaşadığı saptanmıştır. Bir aydan daha eski yakın dönem yaşam olaylarının gruplar arasındaki farklılıkları yordayıcı olmadığı bulunmuştur. Şizofreni hastalarında özellikle alevlenmeden hemen önceki dönemin yaşam olayları açısından incelenmesinin önemli olacağı, şizofreni hastalarının strese daha yatkın olmaları göz önüne alınarak tedavi programlarının düzenlenmesi gerektiği düşünülmüştür.

6-10 yıllık hasta grubu kontrollerden ve 0-5 yıllık hasta grubundan anlamlı olarak fazla duygusal istismar ve kontrollerden anlamlı olarak fazla çocukluk çağı travması bildirmiş, 0-5 yıllık hasta grubuyla kontroller arasında bir fark bulunmamıştır. Hastalık süresi kısa olan grupta gözlenen negatif bildirim düşünüldüğünde hastalık süresiyle çocukluk çağı travmalarının etkisi arasında bir ilişki olması olası görülmektedir; ancak uygun desenli araştırmalara ve çocukluk çağı travmalarını ölçen kültürümüze uygun daha kapsamlı ve psikometrik özellikleri daha iyi araştırılmış ölçeklere ihtiyaç olduğu söylenebilir.

Çocukluk çağı travmalarının, hastalığın başlangıcından bir ay ve üç ay önceki yaşam olaylarının alevlenme sayısını yordar şekilde akut psikotik alevlenmelerle ilişkili olduğu saptanmıştır. Şizofreni etiyolojisinde stres diyatez modeli kapsamında stresin ve diyatezin bir parçası olarak kabul edebileceğimiz çocukluk çağı travmaları ve yaşam olaylarının engellenmesine yönelik önlemler hastalığın ortaya çıkmasını

önlemeye katkıda bulunabilir. Çocukluk çağı travmasına maruz kalanların olası risk açısından daha dikkatli izlenmesi ve psikososyal tedavi girişimleri planlanabilir.

Şizofreni hastalarının izlenmesinde rutin olarak bakılmayan çocukluk çağı travmaları ve yaşam olaylarının sorgulanması hastalığın seyri ile ilgili öngörülerde bulunulmasına ve tedavi planlarına katkı sağlayacağı gibi oluşan bilgi birikimi konu ile ilgili daha güçlü çıkarımlara da yön verecektir.

Ölçeklerin yapısı ile hastalığın doğası birleşince ortaya çıkan yöntemsel hataları en aza indirmek için farklı ölçekler geliştirilebilir ya da yaşam olayları ileri dönük olarak gözlenebilir. Hastalığın yaşam olaylarını etkileyeceği düşünülerek bu etkiyi en aza indirmek için ilk epizod psikoz hastaları ile kronik şizofreni hastaları karşılaştırılabilir.

Yakın dönem yaşam olayları, çocukluk çağı travmaları ve şizofreni ile bazal kortizol düzeyi arasındaki ilişki incelendiğinde 6-10 yıllık hasta grubunda anlamlı olmak üzere hastaların kortizol düzeylerinin kontrollerden yüksek olması şizofrenide artmış HPA eksen aktivitesine işaret etmektedir. Hastalığın mekanizmaları ve hormonal etkileşimlerle ilgili ulaşılabilecek bilgiler şizofreninin anlaşılmasına katkı sağlayacaktır.

Çocukluk çağı travmalarının ve sırayla yatırılmadan önceki bir ay, üç ay, altı ay ve bir yıl içindeki yaşam olaylarının birlikte kortizol uyanma yanıtı ile ilişkili olmadığı saptanmıştır.

Çalışmada birinci ölçümdeki kortizol değerleri 6-10 yıllık hasta grubunda kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek bulunmuş ancak kontrol grubu ile 0-5 yıllık hasta grubu ve her iki hasta grubu arasında fark saptanmamıştır. Hasta gruplarının hastalık yılı açısından birbirlerine yakın olması nedeniyle grupların özelliklerini ve farklarını yansıtmakta istatistiksel güçlükler olabilir. Bu nedenle araştırma deseninin hastalık süreleri açısından aralarında fark olan daha homojen gruplarla çalışılması düşünülebilir. Antipsikotiklerin kortizol üzerine etkilerine işaret eden literatür göz önünde bulundurularak ilaç kullanma durumu kontrol edilemiyorsa aynı ilacın seçileceği gruplar oluşturularak antipsikotik ilacın etkisi kısmen standart hale getirilebilir.

6-10 yıllık hasta grubunda anlamlı olmak üzere hastalarda kontrollerden yüksek olan kortizol uyanma yanıtı değerlerinin hastaneye yatırılmanın üçüncü gününde

yani henüz klinik iyileşme görülmeden kontrollerden farksız olması ve tedavi sonrasında da devam etmesi kortizoldeki düşmenin tedaviye klinik yanıtta çok antipsikotik ilaç kullanımı ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir. Antipsikotik ilaçların etki mekanizmaları ve HPA eksenle ilişkileri üzerine ayrıntılı çalışmalar HPA eksen baskılanması ya da hiperaktivitesini gösteren kortizol gibi bir belirteçle tedavi yanıtının öngörülebilmesini sağlayabilir. Bir başka deyişle HPA baskılanmasının göstergesi olan kortizol düzeylerindeki düşme ya da düşmemeye tedaviye yanıtın nasıl olacağının öngörülüp öngörülemediği yeni bir araştırma odağı olabilir.

Yaşam olayları ve çocukluk çağı travmalarının alevlenme sayısını yordar şekilde psikotik alevlenmelerle ilişkili olduğu ve psikotik alevlenme sırasında ölçülen ilk kortizol düzeylerinin hasta gruplarında daha yüksek olmasına karşın bu değişkenlerin bazal kortizol düzeyleriyle ilişkili olmadığı ayrıca yakın zamanlı yaşam olayları, çocukluk çağı travmaları ve kortizol düzeylerinin, pozitif psikotik belirtilerin şiddetiyle ve negatif psikotik belirtilerin şiddetiyle ilişkili olmadığı saptanmıştır.

Şizofreninin negatif belirtilerini ölçen SANS toplam puanı, aloji ve avolüsyon alt ölçek puanlarında antipsikotik tedaviye olan değişimle kortizol değerlerindeki değişim doğru orantılı bulunmuştur. HPA disregülasyonu ile bilişsel süreçlerin ve negatif psikotik belirtilerin ilişkisine işaret eden sınırlı sayıda bilgi vardır ve bu konu araştırılmaya değer görülmektedir.

Sorias Yaşam Olayları Ölçeğinde araştırmadaki tüm zaman dilimleri için yaşam olayları sayısı, distres puanı ve uyum puanının çoklu eşdoğrusallık içinde olması nedeniyle mantıksal ve istatistiksel hataya karşı koruyucu olması için gelecek çalışmalarda araştırmanın sorusuna uygun olarak üç değişkenden birinin kullanılması yani tek değişkene indirgenmesi düşünülebilir.

Çalışma dokuz aylık süre içerisinde bir bölge ve üniversite hastanesine yatan dışlama ölçütlerinin dışında kalan tüm psikotik epizoddaki paranoid şizofreni hastalarını kapsamakla beraber daha geniş örneklem araştırmasını daha güçlü kılacaktır.

Stresi ölçme ve değerlendirmenin tüm zorluklarına karşın şizofreninin etiyolojisiyle ilgili modellerde ve hastalığın seyrinde yaşam olaylarının ve çocukluk çağı travmalarının rolü önemlidir. Stres ve stres yanıtını bu yaşantılar dışında biyolojik bir belirteç olarak kortizolle işaretlemenin olabilirliğini görmek için daha çok değişkenin kontrol edildiği, homojen ve geniş örneklemli çalışmalara ihtiyaç vardır.

## 7. KAYNAKLAR

1. Walker E, Mittal V, Tessner K. Stres and the Hypothalamic Pituitary Adrenal Axis in the Developmental Course of Schizophrenia *Annu. Rev. Clin. Psychol.* 2008; 4: 189-216.
2. Warheit GJ. Life events, coping, stress, and depressive symptomatology. *American Journal of Psychiatry.* 1979 Apr; 136(4B): 502-507.
3. Heim C, Nemeroff CB: The impact of early adverse experiences on brain systems involved in the pathophysiology of anxiety and affective disorders. *Biol Psychiatry* 1999; 46: 1509-1522.
4. Buchanan RW, Carpenter WT. Şizofreni kavramı. Sadock BJ, Sadock VA (editors). Kaplan & Sadocks Comprehensive Textbook of Psychiatry. Aydın H, Bozkurt A (çeviri editörleri). 8. Baskı, Ankara: Güneş Kitabevi, 2007: 1329-1343.
5. Erkoç Ş, Aker T. Tarihçe. Şizofreni . 1998(1): 6-21.
6. Iqbal N. Schizophrenia diagnosis. *Psychiatric Annals* 1993; 23: 105-110.
7. Andreasen N. C. The evolving concept of schizophrenia: From Krapelin to the present and future. *Schizophrenia Research*, 1997; 28: 105-109.
8. Çetin M, Ceylan ME. Şizofrenin tarihçesi. Ceylan E, Çetin M (editörler). Araştırma ve Klinik Uygulamada Biyolojik Psikiyatri, Şizofreni-I Kitabında (3.baskı). İstanbul, Yerküre Tanıtım ve Yayıncılık Hizmetleri, 2005: 83-86.
9. Özmenler K.N, Battal S. Şizofreni tarihçesi. Şizofreni Dizisi. 1998; 1: 5-16.
10. Koehler K, First rank symptoms of schizophrenia: questions concerning clinical boundaries. *The British Journal of Psychiatry* 1979; 134: 236-248.
11. Öztürk OM. Ruh Sağlığı ve Bozuklukları Kitabı (10.Basım). Ankara, Nobel Tıp Kitapevleri, 2004: 217-274.
12. Crow TJ. The two-syndrome concept: origins and current status. *Schizophrenia Bulletin.* 1985; 11(3): 471-486.
13. Andreasen NC, Olsen S. Negative v positive schizophrenia. Definition and validation. *Arch Gen Psychiatry.* 1982 Jul; 39(7): 789-794.
14. Kirkpatrick B, Tek C. Şizofreni: Klinik özellikler ve psikopatoloji kavramı. Sadock BJ, Sadock VA (editors). Kaplan & Sadocks Comprehensive Textbook of Psychiatry. Aydın H, Bozkurt A (çeviri editörleri). 8. Baskı, Ankara: Güneş Kitabevi, 2007: 1417-1422.
15. American Psychiatric Association. DSM-III: Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 3 th edition. 1980; Washington, DC.
16. American Psychiatric Association. DSM-IV: Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4 th edition. 1994; Washington, DC.

17. Hegarthy JD, Baldessarini RJ, Tohen M, ve ark. One hundred years of schizophrenia: A metaanalysis of the outcome literature. *American Journal of Psychiatry*. 1994; 151: 1409-1416.
18. Tsuang MT, Bar JL, Stone WS, Faraone SV. Gene-environment interactions in mental disorders. *World Psychiatry*. 2004 Jun; 3(2): 73-83.
19. Jablensky A, Sartorius N, Ernberg G, ve ark. Schizophrenia: Manifestations, incidence and course in different cultures. A World Health Organization ten-country study. *Psychological Medicine Monograph Supplement*. 1992; 1. 20: 1-97.
20. McGrath J, Saha S, Welham J, El Saadi O, MacCauley C, ve ark. A systematic review of the incidence of schizophrenia: the distribution of rates and the influence of sex, urbanicity, migrant status and methodology. *BMC Medicine*. 2004 Apr 28; 2: 13.
21. Tandon R, Keshavan MS, Nasrallah HA. Schizophrenia, "just the facts" what we know in 2008. 2. Epidemiology and etiology. *Schizophr Res*. 2008 Jul; 102(1-3): 1-18.
22. Koroğlu E. Psikozoloji, Tanımlayıcı Klinik Psikiyatri. 1. Baskı, Ankara: He-kimler Yayın Birliği Yayıncılık, 2004: 190.
23. Jablensky A. The 100 year epidemiology of Schizophrenia. *Schizophrenia Research*. 1997; 28; 111-125.
24. Kety SS, Wender PH, Jacobsen B, ve ark. Mental illness in the biological and adoptive relatives of schizophrenic adoptees. Replication of the Copenhagen Study in the rest of Denmark. *Arch Gen Psychiatry*. 1994 Jun; 51(6): 442-455.
25. Jones P, Cannon M. The new epidemiology of schizophrenia. *Psychiatr Clin North Am*. 1998 Mar; 21(1): 1-25.
26. Ertuğrul A. Şizofreni etiyolojisi. Soygür H, Alptekin K, Atbaşoğlu EC, Herken H (editörler). Şizofreni ve Diğer Psikotik Bozukluklar. 1. Baskı, Ankara: Türkiye Psikiyatri Derneği Bilimsel Çalışma Birimleri Dizisi, 2007: 28-47.
27. Levinson DF, Molecular genetics of schizophrenia: a review of the recent literature. *Current Opinion in Psychiatry*. 2003; 16: 157-170.
28. Jones PB, Rantakallio P, Hartikainen AL, Isohanni M, Sipila P. Schizophrenia as a long-term outcome of pregnancy, delivery, and perinatal complications: a 28-year follow-up of the 1966 north Finland general population birth cohort. *Am J Psychiatry*. 1998 Mar; 155(3): 355-364.
29. Cannon M, Jones PB, Murray RM. Obstetric complications and schizophrenia: historical and meta-analytic review. *Am J Psychiatry*. 2002 Jul; 159(7): 1080-1092.

30. Van Os J, Selten JP. Prenatal exposure to maternal stress and subsequent schizophrenia. The May 1940 invasion of The Netherlands. *Br J Psychiatry*. 1998 Apr; 172: 324-326.
31. Brown AS, Begg MD, Gravenstein S, et al. Serologic evidence of prenatal influenza in the etiology of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 2004 Aug; 61(8): 774-780.
32. Eaton WW, Harrison G. Life chances, life planning, and schizophrenia. A review and interpretation of research, on social deprivation. *Int J Ment Health*. 2001; 30: 58-81.
33. Van Os J. Does the urban environment cause psychosis? *Br J Psychiatry*. 2004; 184: 287-288.
34. Krabbendam L, van Os J. Schizophrenia and urbanicity: A major environmental influence-conditional on genetic risk. *Schizophr Bull*. 2005; 31: 795-799.
35. Pedersen CB, Mortensen PB. Evidence of a dose-response relationship between urbanicity during upbringing and schizophrenia risk. *Arch Gen Psychiatry*. 2001; 58: 1039-1046.
36. Sundquist K, Frank G, Sundquist J. Urbanisation and incidence of psychosis and depression. Follow-up study of 4.4 million women and men in Sweden. *Br J Psychiatry*. 2004; 184: 293-298.
37. Harrison G, Glazebrook C, Brewin J, Cantwell R, Dalkin T, Fox R, Jones P, Medley I. Increased incidence of psychotic disorders in migrants from the Caribbean to the United Kingdom. *Psychol Med*. 1997; 27: 799-806.
38. Selten JP, Slaets JPJ, Kahn RS. Schizophrenia in Surinamese and Dutch Antillean immigrants to the Netherlands: evidence of an increased incidence. *Psychol Med*. 1997; 27: 807-811.
39. Zolkowska K, Cantor-Graae E, McNeil T. Increased rates of psychosis among immigrants to Sweden: is migration a risk factor for psychosis? *Psychol Med*. 2001; 31: 669-678.
40. Cantor-Graae E, Selten JP. Schizophrenia and migration: A meta analysis and review. *Am J Psychiatry*. 2005; 162: 12-24.
41. Dean K, Bramon E, Murray RM. The causes of schizophrenia: neurodevelopment and other risk factors. *J Psychiatr Pract*. 2003 Nov; 9(6): 442-454.
42. Davis KL, Kahn RS, Ko G, Davidson M. Dopamine in schizophrenia: a review and reconceptualization. *Am J Psychiatry*. 1991 Nov; 148(11): 1474-1486.
43. Weinberger DR. Implications of normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 1987 Jul; 44(7): 660-669.

44. Akil M, Weinberger DR. Nöropatoloji ve nörogelişimsel model. Harrison PJ, Roberts GW (editörler). Şizofreninin Nöropatolojisi İlerlemeler ve Yorum. Ceylan ME. (çeviri editörü). 1. Baskı, İstanbul:Turgut Yayıncılık, 2006: 189-203.
45. Kaplan HI, Sadock BJ. Klinik Psikiyatri. Abay E (çeviri editörü). 1. Baskı, İstanbul: Nobel, 2004: 124.
46. Walker E, Diforio D. Schizophrenia: a neural diathesis stress model. Psychol Rev 1997; 104: 667-685.
47. Murray RM, Bramon E. Şizofrenide gelişimsel modeller. Sadock BJ, Sadock VA (editors). Kaplan & Sadocks Comprehensive Textbook of Psychiatry. Aydın H, Bozkurt A (çeviri editörleri). 8. Baskı, Ankara: Güneş Kitabevi, 2007: 1394.
48. Freud S. Psikopatoloji. Atalay H (çeviren). 1. Baskı, İstanbul: Payel Yayınları, 1999: 193-211.
49. Üçok A. Şizofreninin erken döneminde klinik özellikler ve tedavi ilkeleri Klinik Psikiyatri Dergisi. 2008; 11(ek 1) 3-8.
50. Kane JM. Treatment strategies to prevent relapse and encourage remission. J Clin Psychiatry. 2007; 68 Suppl 14: 27-30.
51. Dickerson FB. Women, aging, and schizophrenia. J Women Aging. 2007; 19(1-2): 49-61.
52. Huether G, Doering S, Rüger U, Rüther E, Schüssler G. The stressreaction process and the adaptive modification and reorganization of neuronal networks. Psychiatry Research. 1999; 87: 83-95.
53. Becker BJ. A holistic approach to anxiety and stress. Am J Psychoanalysis. 1976 Summer; 36(2): 139-146.
54. Porth CM (1998) Pathophysiology: Concepts of Altered Health. Chapter 53: Stress and Adaptation. 5. Edition, USA: Lippincott-Raven Publishers, 1233-1242.
55. McEwen BS. The neurobiology of stress: from serendipity to clinical relevance. Brain Research. 2000; 886: 172-189.
56. McEwen BS, Albeck D, Cameron H, Chao HM, Gould E, ve ark. Stress And The Brain: A Paradoxical Role For Adrenal Steroids. Litwack GD, editor. Vitamins and Hormones. San Diego: Academic Press, Inc. 1995, 371-402.
57. McEwen BS, Sapolsky RM. Stress and cognitive function. Current Opinion in Neurobiology. 1995; 5: 205-216.
58. McEwen BS. Stress and hippocampal plasticity. Annu Rev Neurosci 1999; 22: 105-122.

59. Stoffel-Wagner B. Neurosteroid metabolism in the human brain. *Eur J Endocrinol.* 2001 Dec; 145(6): 669-679.
60. Onat T, Emerk K, Sözmén EY. İnsan Biyokimyası. Ankara: Palme yayıncılık, 2006: 813.
61. Koloğlu S. Koloğlu Endokrinoloji Temel ve Klinik. Erdoğan G (editör) 2. Baskı, İstanbul: MN Medikal ve Nobel, 2005: 525-535.
62. Kanaley JA, Weltman JY, Pieper KS, Weltman A, Hartman ML. Cortisol and growth hormone responses to exercise at different times of day. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001 Jun; 86(6): 2881-2889.
63. Maccari S, Darnaudery M, Morley-Fletcher S, ve ark. Prenatal stress and long-term consequences: implications of glucocorticoid hormones. *Neurosci Biobehav Rev.* 2003 Jan-Mar; 27(1-2): 119-127.
64. Weinstock M. Alterations induced by gestational stress in brain morphology and behaviour of the offspring. *Prog Neurobiol.* 2001 Dec; 65(5): 427-451.
65. Boog G. Obstetrical complications and subsequent schizophrenia in adolescent and young adult offsprings: is there a relationship? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2004 Jun 15; 114(2): 130-136.
66. Czyrak A, Makowiak M, Chocyk A, Fijał K, Wedzony K. Role of glucocorticoids in the regulation of dopaminergic neurotransmission. *Pol. J. Pharmacol.* 2003; 55(5): 667-674.
67. Marinelli M, Rudick CN, Hu XT, White FJ. Excitability of dopamine neurons: modulation and physiological consequences. *CNS Neurol. Disord. Drug Targets.* 2006; 5(1): 79-97.
68. Philipp H, Pohlenz J, Grimm W, Kollfer T, Schonberger W. Simultaneous stimulation of growth hormone, adrenocorticotropin and cortisol with L-dopa/L-carbidopa and propranolol in children of short stature. *Acta Paediatr.* 2000; 89(4): 442-446.
69. Adam EK. Transactions among adolescent trait and state emotion and diurnal and momentary cortisol activity in naturalistic settings. *Psychoneuroendocrinology* 2006; 31(5): 664-679.
70. Walker EF, Walder DJ, Reynolds F. Developmental changes in cortisol secretion in normal and at-risk youth. *Dev. Psychopathol.* 2001;13(3): 721-732.
71. Perlman WR, Webster MJ, Kleinman JK, Weickert CS. Reduced glucocorticoid and estrogen receptor  $\alpha$  messenger ribonucleic acid levels in the amygdala of patients with major mental illness. *Biol. Psychiatry.* 2004; 56(11): 844-852.

72. Xing GQ, Russell S, Webster MJ, Post RM. Decreased expression of mineralocorticoid receptor mRNA in the prefrontal cortex in schizophrenia and bipolar disorder. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2004 Jun; 7(2): 143-153. Epub 2004 Jan 23.

73. Mück-Seler D, Pivac N, Jakovljević M, Brzović Z. Platelet serotonin, plasma cortisol, and dexamethasone suppression test in schizophrenic patients. *Biol Psychiatry.* 1999 Jun 1; 45(11): 1433-1439.

74. Ryan MC, Sharifi N, Condren R, Thakore JH. Evidence of basal pituitary-adrenal overactivity in first episode, drug naïve patients with schizophrenia. *Psychoneuroendocrinology.* 2004 Sep; 29(8): 1065-1070.

75. Yılmaz N, Herken H, Çiçek HK, ve ark. Increased levels of nitric oxide, cortisol and adrenomedullin in patients with chronic schizophrenia. *Med. Princ.Pract.* 2007; 16(2): 137-141.

76. Mück-Seler D, Pivac N, Mustapic M, ve ark. Platelet serotonin and plasma prolactin and cortisol in healthy, depressed and schizophrenic women. *Psychiatry Res.* 2004 Jul 15; 127(3): 217-226.

77. Zhang XY, Zhou DF, Cao LY, Wu GY, Shen YC. Cortisol and cytokines in chronic and treatment-resistant patients with schizophrenia: association with psychopathology and response to antipsychotics. *Neuropsychopharmacology.* 2005 Aug; 30(8): 1532-1538.

78. Gallagher P, Watson S, Smith MS, Young AH, Ferrier IN. Plasma cortisol-dehydroepiandrosterone (DHEA) ratios in schizophrenia and bipolar disorder. *Schizophr Res.* 2007 Feb; 90(1-3): 258-265. Epub 2007 Jan 11.

79. Pruessner M, Boeckstyn L, Bécharé-Evans L, ve ark. Sex differences in the cortisol response to awakening in recent onset psychosis. *Psychoneuroendocrinology.* 2008 Sep; 33(8): 1151-1154. Epub 2008 Jul 21.

80. İsmail K, Murray RM, Wheeler MJ, O'Keane V. The dexamethasone suppression test in schizophrenia. *Psychol. Med.* 1998; 28(2): 311-317.

81. Elman I, Adler CM, Malhotra AK, Bir C, Pickar D, Breier A. Effect of acute metabolic stress on pituitary-adrenal axis activation in patients with schizophrenia. *Am. J. Psychiatry.* 1998; 155(7): 979-981.

82. Herz MI, Fava GA, Molnar G, Edwards L. The dexamethasone suppression test in newly hospitalized schizophrenic patients. *Am J Psychiatry.* 1985 Jan; 142(1): 127-129.

83. Özçankaya R, Kırpınar İ. Negatif ve pozitif belirtili şizofren hastalarda bazal kortizol düzeylerinin karşılaştırılması. *Türk Psikiyatri Dergisi.* 1994; 5: (1).

84. Pivac N, Mück-Seler D, Jakovljević M. Platelet 5-HT levels and hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity in schizophrenic patients with positive and negative symptoms. *Neuropsychobiology*. 1997; 36(1): 19-21.
85. Coşkun A, Savaş HA, Erkoç Ş, Aker AT, Arkonaç O. Kronik şizofren hastalarda negatif ve pozitif belirtilerin bazal kortizol düzeyleriyle karşılaştırılması. *Düşünen Adam*. 1997; 10(2): 12-15.
86. Ritsner M, Maayan R, Gibel A, ve ark. Elevation of the cortisol/dehydroepiandrosterone ratio in schizophrenia patients. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2004 Aug; 14(4): 267-273.
87. Mondelli V, Dazzan P, Hepgul N, ve ark. Abnormal cortisol levels during the day and cortisol awakening response in first-episode psychosis: the role of stress and of antipsychotic treatment. *Schizophr Res*. 2010 Feb; 116(2-3): 234-42. Epub 2009 Sep 13.
88. Aas M, Dazzan P, Mondelli V, ve ark. Abnormal cortisol awakening response predicts worse cognitive function in patients with first-episode psychosis. *Psychol Med*. 2010 Jun 9: 1-14.
89. Sapolsky RM. Stress, glucocorticoids and damage to the nervous system: the current state of confusion. *Stress*. 1996; 1: 1-19.
90. Pariante CM, Dazzan P, Danese A, ve ark. Increased pituitary volume in antipsychotic-free and antipsychotic-treated patients of the AESOP first-onset psychosis study. *Neuropsychopharmacology*. 2005 Oct; 30(10): 1923-1931.
91. Van der Beek EM, Wiegant VM, Schouten WG, ve ark. Neuronal number, volume, and apoptosis of the left dentate gyrus of chronically stressed pigs correlate negatively with basal saliva cortisol levels. *Hippocampus*. 2004; 14(6): 688-700.
92. Steen RG, Mull C, McClure R, Hamer RM, Lieberman JA. Brain volume in first-episode schizophrenia: systematic review and meta-analysis of magnetic resonance imaging studies. *Br. J. Psychiatry* 2006; 188: 510-518.
93. Geuze E, Vermetten E, Bremner JD. MR-based in vivo hippocampal volumetrics: 2. Findings in neuropsychiatric disorders. *Mol Psychiatry*. 2005 Feb; 10(2): 160-184.
94. Van Erp TG, Saleh PA, Huttunen M, ve ark. Hippocampal volumes in schizophrenic twins. *Arch Gen Psychiatry*. 2004 Apr; 61(4): 346-353.
95. McNeil TF, Cantor-Graae E, Weinberger DR. Relationship of obstetric complications and differences in size of brain structures in monozygotic twin pairs discordant for schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2000 Feb; 157(2): 203-212.

96. Kaneda Y, Fujii A, Ohmori T. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis in chronic schizophrenic patients long-term treated with neuroleptics. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2002 Jun; 26(5): 935-938.
97. Cohrs S, Pohlmann K, Guan Z, ve ark. Quetiapine reduces nocturnal urinary cortisol excretion in healthy subjects. *Psychopharmacology (Berl)*. 2004 Jul; 174(3): 414-420. Epub 2004 Jan 20.
98. Meier A, Neumann AC, Jordan W, Huether G, Rodenbeck A, R  ther E, Cohrs S. Ziprasidone decreases cortisol excretion in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol*. 2005 Sep; 60(3): 330-336.
99. Cohrs S, R  her C, Jordan W, ve ark. The atypical antipsychotics olanzapine and quetiapine, but not haloperidol, reduce ACTH and cortisol secretion in healthy subjects. *Psychopharmacology (Berl)*. 2006 Mar; 185(1): 11-18. Epub 2006 Jan 24.
100. Jiang HK, Wang JY. Diurnal melatonin and cortisol secretion profiles in medicated schizophrenic patients. *J Formos Med Assoc*. 1998 Dec; 97(12): 830-837.
101. Ritsner M, Gibel A, Maayan R, ve ark. Cortisol/dehydroepiandrosterone ratio and responses to antipsychotic treatment in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* . 2005; 30(10): 1913-1922.
102. Brown GW, Harris T. Social origins of depression: a reply. *Psychological Medicine*. 1978; Nov; 8(4): 577-588.
103. Holmes TH, Rahe RH, The social readjustment rating scale. *Journal of Psychosomatic Research*. 1967; 11: 213.
104. Sorias Soli, Hasta ve Normallerde Yaşam Olaylarının Stres Verici Etkilerinin Araştırılması, yayınlanmamış do entlik tezi Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, İzmir 1982.
105. Masuda M, Holmes T.H. Life events: perceptions and frequencies. *Psychosomatic Medicine*. 1978 May; 40(3): 236-261.
106. Paykel ES, Prusoff BA, Uhlenhuth EH. Scaling of life events. *Archives of General Psychiatry*. 1971; Oct; 25 (4): 340-347.
107. Paykel ES, Uhlenhuth EH. Rating the magnitude of life stress. *Canadian Psychiatric Association Association Journal* 1972; 17 (2): Suppl 2: SS93-.
108. Rahe RH, Meyer M, Smith M, Kjager G, Holmes TH. Social stress and illness onset. *Journal of psychosomatic research*. 1964 Jul; 54: 35-44.
109. Dohrenwend BP, Levav I, Shrout PE, Link BG, Skodol AE, ve ark. Life stress and psychopathology: progress on research begun with Barbara Snell Dohrenwend. *American Journal of Community Psychology*. 1987; Dec; 15(6): 677-715.

110. Morrison JR, Hudgens RV, Barchha RG. Life events and psychiatric illness. A study of 100 patients and 100 controls. *British Journal of Psychiatry* 1968; 114: 423-432.
111. Mueller DP, Edwards DW, Yarvis RM. Stressful life events and community mental health center patients. *J Nerv Ment Dis.* 1978 Jan; 166(1): 16-24.
112. Birsöz S. Hastalık öncesi yaşam değişimleri ve ruhsal sonuçları üzerine bir inceleme. Doçentlik tezi Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Bölümü, Ankara 1980.
113. Corcoran C, Walker E, Huot R, ve ark. The stress cascade and schizophrenia: etiology and onset. *Schizophr. Bulletin.* 2003; 29(4): 671-692.
114. Horan WP, Ventura J, Nuechterlein KH, ve ark. Stressful life events in recent-onset schizophrenia: reduced frequencies and altered subjective appraisals *Schizophr Res.* 2005; 15; 75(2-3): 363-374.
115. Megna JL, Gupta S, Ursino A, Dewan M. Variable effects of psychosocial factors on the clinical course of schizophrenia. *Ann. Clin. Psychiatry.* 2005; 17(1): 19-21.
116. Michaux W, Gansereit K, McCabe O, Kurland A. The psychopathology and measurement of environmental stress. *Community Mental Health Journal* 1967; 3: 358-371.
117. Phillips LJ, Francey SM, Edwards J, McMurray N. Stress and psychosis: towards the development of new models of investigation. *Clin. Psychol. Rev.* 2007; 27(3): 307-317.
118. Schwartz CC, Myers JK. Life events and schizophrenia. I. Comparison of schizophrenics with a community sample. *Arch Gen Psychiatry.* 1977 Oct; 34(10): 1238-1241.
119. Schwartz CC, Myers JK. Life events and schizophrenia. II. Impact of life events and symptom configuration. *Arch Gen Psychiatry.* 1977 Oct; 34(10): 1240-1245.
120. Castine MR, Meador-Woodruff JH, Dalack GW. The role of life events in onset and recurrent episodes of schizophrenia and schizoaffective disorder. *Journal of Psychiatric Research.* 1998 Sep-Oct; 32(5): 283-188
121. Birley JL, Brown GW. Crises and life changes preceding the onset or relapse of acute schizophrenia: clinical aspects. *Br J Psychiatry.* 1970 Mar; 116(532): 327-333.
122. Brown GW, Sklair F, Harris TO, Birley JL. Life-events and psychiatric disorders. 1. Some methodological issues. *Psychol Med.* 1973 Feb; 3(1): 74-87.
123. Jacobs S, Myers J. Recent life events and acute schizophrenic psychosis: A controlled study. *The Journal of Nervous and Mental Disease.* 1976; 162: 75-87.
124. Canton G, Fraccon I.G. Life events and schizophrenia: a replication. *Acta Psychiatr. Scand.* 1985; 71, 211-216.
125. Al Khani MA, Bebbington PE, Watson JP, House F. Life events and schizophrenia: a Saudi Arabian Study. *Br J Psychiatry.* 1986 Jan; 148: 12-22.

126. Day R, Nielsen JA, Korten A, ve ark. Stressful life events preceding the acute onset of schizophrenia: a cross-national study from the World Health Organization. *Cult.Med.Psychiatry*. 1987 Jun; 11(2): 123-205.
127. Malla AK, Cortese L, Shaw TS, Ginsberg B. Life events and relapse in schizophrenia. A one year prospective study. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 1990 Jul; 25(4): 221-224.
128. Özsan H.H, Tuğcu H, Özden A, Sayıl I. Şizofreni ve Depresyonda Yaşam Olayları. *Kriz Dergisi*. 1995; 3(1-2): 167-171.
129. Norman RM, Malla AK. A prospective study of daily stressors and symptomatology in schizophrenic patients. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 1994 Nov; 29(6): 244-249.
130. Docherty N.M, St Hilarie A, Aakre J.M, Seghers J.M. Life events and high trait reactivity together predict psychotic symptom increase in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*. 2009 May; 35(3): 638-645. Epub 2008 Jan 31.
131. Day R. Life events and schizophrenia: the "triggering" hypothesis. *Acta Psychiatr Scand*. 1981 Aug; 64(2): 97-122.
132. Chung RK, Langeluddecke P, Tennant C. Threatening life events in the onset of schizophrenia, schizophreniform psychosis and hypomania. *Br J Psychiatry*. 1986 Jun; 148: 680-685.
133. Gureje O, Adewunmi A. Life events and schizophrenia in Nigerians. A controlled investigation *Br J Psychiatry*. 1988; 153: 367-375.
134. İlnem C, Çete T, Deniz H, Yener F. Şizofreni ve depresyonda yaşam olayları ile bireyin algıladığı duygu dışavurum düzeyi. *Düşünen Adam: Psikiyatri ve Nörolojik Bilimler Dergisi*. 1998; 162: 75-87.
135. Post RM. Transduction of psychosocial stress into the neurobiology of recurrent affective disorder. *Am J Psychiatry*. 1992 Aug; 149(8): 999-1010.
136. Malzacher M, Merz J, Ebnöther D. Marked life events prior to an acute schizophrenic episode. Comparison of a sample of first admissions with a normal sample (author's transl). *Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten*. 1981; 230(3): 227-242.
137. Norman RM, Malla AK. Stressful life events and schizophrenia. I: A review of the research. *Br J Psychiatry*. 1993 Feb; 162: 161-166.
138. Leff J, Wig NN, Ghosh A, ve ark. Expressed emotion and schizophrenia in north India. III. Influence of relatives' expressed emotion on the course of schizophrenia in Chandigarh. *Br J Psychiatry*. 1987 Aug; 151: 166-173.

139. Brown GW, Harris TO, Peto J. Life events and psychiatric disorders. 2. Nature of causal link. *Psychol Med.* 1973 May; 3(2): 159-176.
140. Erol A. Şizofrenide Klinik Özellikler ve Tanı Ölçütleri, Kullanılan Ölçekler. Soygür H, Alptekin K, Atbaşoğlu E C, Herken H. Şizofreni ve Diğer Psikotik Bozukluklar. 1. Baskı, Ankara: Tuna Matbaası, 2007: 186.
141. Harder DW, Gift TE, Strauss JS, Ritzler BA, Kokes RF. Life events and two-year outcome in schizophrenia. *J Consult Clin Psychol.* 1981 Oct; 49(5): 619-26.
142. Kültür S, Mete L. Şizofreni. Güleç C, Köroğlu E (editörler). *Psikiyatri Temel Kitabı*. 1. Baskı, Ankara: Hekimler Yayın Birliği, 1997: 342.
143. Oral R, Can D, Kaplan S, ve ark. Child abuse in Turkey: an experience in overcoming denial and a description of 50 cases. *Child Abuse Negl.* 2001 Feb; 25(2): 279-290.
144. World Health Organization (2002). Child abuse and neglect by parents and other caregivers. Chapter 3. Geneva, WHO.
145. Fergusson D, Horwood L, Lynskey M. Childhood sexual abuse, and psychiatric disorder in young adulthood. *J Am. Acad Child Adolesc Psychiatry* 1996; 35: 1365-1374.
146. Lange A, Kooiman K, Huberts L, Van Oostendorp E. Childhood unwanted sexual events and degree of psychopathology of psychiatric patients. *Acta Psychiatr Scand* 1995; 92: 441-446.
147. Mullen P, Martin J, Anderson J, Romans S, Herbison G. Childhood sexual abuse and mental health in adult life. *Br. J Psychiatry* 1993; 163: 721-732.
148. Janssen I, Krabbendam L, Bak M, Hanssen M, Vollebergh W, de Graaf R, van Os J. Childhood abuse as a risk factor for psychotic experiences. *Acta Psychiatr Scand.* 2004 Jan; 109(1): 38-45.
149. Ross CA, Joshi S. Schneiderian symptoms and childhood trauma in the general population. *Comprehensive Psychiatry.* 1992 Jul-Aug; 33(4): 269-273.
150. Berenbaum H, Valera EM, Kerns JG. Psychological trauma and schizotypal symptoms. *Sch Bulletin* 2003; 29(1): 143-152.
151. Adam E, Sercan M, Yetkin N, Karaduman B. Psikozlarda Cinsel Travmanın Yeri. * . . İstanbul Tıp Fakültesi Mecmuası*. 1985; 48, 277-282.
152. Ross CA, Anderson G, Clark P. Childhood abuse and the positive symptoms of schizophrenia. *Hosp Community Psychiatry.* 1994 May; 45(5): 489-491.
153. Cloitre M, Tardiff K, Marzuk P, Leon A, Portera L. Childhood abuse and subsequent sexual assault among female inpatients. *J Trauma Stress* 1996;9: 473-482.

154. Briere J, Woo R, McRae B, Foltz J, Sitzman R. Lifetime victimization history, demographics, and clinical status in female psychiatric emergency room patients. *J Nerv Ment Dis.* 1997 Feb; 185(2): 95-101.
155. Cannon M, Caspi A, Moffitt T et al. Evidence for early childhood, pan-developmental impairment specific to schizophreniform disorder. *Arch Gen Psychiatry.* 2002; 59: 449-456.
156. Holowka D, King S, Saheb D, Pukall M, Brunet A. Childhood abuse and dissociative symptoms in adult schizophrenia. *Schizophr Res* 2003; 60: 87-90.
157. Read J, Agar K, Argyle N, Aderhold V. Sexual and physical assault during childhood and adulthood as predictors of hallucinations, delusions and thought disorder. *Psychol Psychother Theory Res Pract* 2003; 76: 1-22.
158. Spataro J, Mullen P, Burgess P, Wells D, Moss A. Impact of child sexual abuse on mental health: prospective study in males and females. *Br J Psychiatry.* 2004; 184: 416-421.
159. Bebbington P, Bhugra D, Brugha T et al. Psychosis, victimization and childhood disadvantage: evidence from the second British National Survey of Psychiatric Morbidity. *Br J Psychiatry* 2004; 185: 220-226.
160. Read J, Van Os J, Morrison AP, Ross CA. Childhood trauma, psychosis and schizophrenia: a literature review with theoretical and clinical implications. *Acta Psychiatr Scand.* 2005; 112: 330-350.
161. Spence W, Mulholland C, Lynch G, et al. Rates of childhood trauma in a sample of patients with schizophrenia as compared with a sample of patients with non-psychotic psychiatric diagnoses. *J Trauma Dissociation.* 2006; 7(3): 7-22.
162. Üçok A, Bıkmaz S. The effects of childhood trauma in patients with first-episode schizophrenia *Acta Psychiatr Scand.* 2007; 116(5): 371-377.
163. Read J, Perry BD, Moskowitz A, Connolly J. The contribution of early traumatic events to schizophrenia in some patients: a traumagenic neurodevelopmental model *Psychiatry.* 2001; 64(4): 319-345.
164. Teicher MH, Andersen SL, Polcari A, Anderson CM, Navalta CP. Developmental neurobiology of childhood stress and trauma. *Psychiatr Clin North Am;* 2002; 25: 397-426.
165. Kapur S. Psychosis as a state of aberrant salience: a framework linking biology, phenomenology, and pharmacology in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 13-23.

166. Mangold D, Wand G, Javors M, Mintz J. Acculturation, childhood trauma and the cortisol awakening response in Mexican-American adults. *Horm Behav.* 2010 Jun 19. [Epub ahead of print]
167. Carpenter LL, Tyrka AR, Ross NS, ve ark. Effect of childhood emotional abuse and age on cortisol responsivity in adulthood. *Biol Psychiatry.* 2009 Jul 1; 66(1): 69-75. Epub 2009 Apr 17.
168. Klaassens ER, van Noorden MS, Giltay EJ, ve ark. Effects of childhood trauma on HPA-axis reactivity in women free of lifetime psychopathology. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2009 Aug 1; 33(5): 889-894. Epub 2009 Apr 21.
169. Pierrehumbert B, Torrisi R, Glatz N, ve ark. The influence of attachment on perceived stress and cortisol response to acute stress in women sexually abused in childhood or adolescence. *Psychoneuroendocrinology.* 2009 Jul; 34(6): 924-938.
170. Braehler C, Holowka D, Brunet A, ve ark. Diurnal cortisol in schizophrenia patients with childhood trauma. *Schizophr Res.* 2005 Nov 15; 79(2-3): 353-354.
171. Çorapçıoğlu A, Aydemir Ö, Yıldız M, Esen A, Koroğlu E. DSM-IV Eksen I Bozuklukları İçin Yapılandırılmış Klinik Görüşme-Klinik Versiyon, Türkçe Formu, Hekimler Yayın Birliği, Ankara, 1999.
172. Robins LN, Helzer JE, Croughan J, Ratcliff KS. National Institute of Mental Health Diagnostic Interview Schedule. Its history, characteristics, and validity. *Arch General Psychiatry.* 1981 Apr; 38(4): 381-389.
173. Andreasen NC. Methods for assessing positive and negative symptoms. *Modern problems of pharmacopsychiatry* 1990; 24: 73-88.
174. Erkoç Ş, Arkonaç O, Ataklı C, Özmen E. Negatif Semptomları Değerlendirme Ölçeğinin Güvenilirliği ve Geçerliliği. *Düşünen Adam* 1991; 2: 16-18.
175. Erkoç Ş, Arkonaç O, Ataklı C, Özmen E. Pozitif Semptomları Değerlendirme Ölçeğinin Güvenilirliği ve Geçerliliği. *Düşünen Adam* 1991; 2: 20-24.
176. Bernstein DP, Fink L, Handelsman L, Foote J, Lovejoy M, Wenzel K, Sapareto E, Ruggiero. Initial reliability and validity of a new retrospective measure of child abuse and neglect. *Am J Psychiatry.* 1994 Aug; 151(8): 1132-1136
177. Fink LA, Bernstein D, Handelsman L, Foote J, Lovejoy M. Initial reliability and validity of the childhood trauma interview: a new multidimensional measure of childhood interpersonal trauma. *Am J Psychiatry.* 1995 Sep; 152 (9): 1329-1335.
178. SPSS Inc. Windows için IBM SPSS Statistics 18. SPSS Inc., Chicago IL. 2009.
179. Tabachnick BG, Fidell LS. *Using Multivariate Statistics.* 4. Baskı, Massachusetts: Allyn&Bacon, 2001: 329.

180. Öncü F, Sercan M, Ger MC, Bilici R ve ark. Sosyoekonomik Etmenlerin ve Sosyodemografik Özelliklerin Psikotik Olguların Suç İşlemesinde Etkisi. *Türk Psikiyatri Dergisi*. 2007; 18(1): 4-12.
181. Lukoff D, Snyder K, Ventura J, Nuechterlein KH. Life events, familial stress, and coping in the developmental course of schizophrenia. *Schizophr Bull*. 1984; 10(2): 258-292.
182. McDermott BE. Development of an instrument for assessing self-efficacy in schizophrenic spectrum disorders. *J Clin Psychol*. 1995 May; 51(3): 320-331.
183. Horan WP, Blanchard JJ. Emotional responses to psychosocial stress in schizophrenia: the role of individual differences in affective traits and coping. *Schizophr Res*. 2003 Apr 1; 60(2-3): 271-283.
184. Serban G. Stres in schizophrenics and normals. *Br J Psychiatry*. 1975 May;126: 397-407.
185. Read J, McGregor K, Coggan C, Thomas DR. Mental health services and sexual abuse: the need for staff training. *J Trauma Dissociation*. 2006; 7(1): 33-50.
186. Walder DJ, Walker EF, Lewine RJ. Cognitive functioning, cortisol release, and symptom severity in patients with schizophrenia. *Biol. Psychiatry*. 2000; 48(12): 1121-1132.
187. Halari R, Kumari V, Mehrotra R, ve ark. The relationship of sex hormones and cortisol with cognitive functioning in schizophrenia. *J. Psychopharmacol*. 2004; 18(3):366-374.
188. Kılıçoğlu A. Stres ve beyindeki etkileri: Bir gözden geçirme. *Yeni Symposium* 2007; 45(3): 134-140.
189. Koylan N. Antihipertansif tedavide ACE inhibitörü/diüretik ile konvansiyonel tedaviye devam mı edelim? Yoksa ACE inhibitörü/kalsiyum kanal blokleri kombinasyonuna mı geçelim? ACCOMPLISH çalışması. 14. Ulusal Kardiyoloji Kongresi. 27 Ekim 2008.
190. Alwin C Powers. Diabetes Mellitus. Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. Sağlıkler Y (çeviri editörü). 15. Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti. & Mc Graw - Hill Comp. Inc. 2004: 2110.
191. Onat A, Şurdum AG, Şenocak M ve ark. Türkiye'de erişkinlerin kalp hastalığı ve risk faktörleri sıklığı taraması, *Türk Kard.Dern.Arş*. 1991; 19: 88.
192. Jansen, L.M.C, Gispen-de Wied, C.C, Gademan, P.J, DeJonge, R.C, ve ark. Blunted cortisol response to a psychosocial stressor in schizophrenia. *Schizophr. Res*. 1998; 33, 87-94.

193. Neugebauer R. Reliability of life-event interviews with outpatient schizophrenics. *Arch Gen Psychiatry*. 1983 Apr; 40(4): 378-383.

## EKLER

### EK 1. Hastaya Yönelik Bilgilendirimli Olur Formu

#### HASTAYA YÖNELİK BİLGİLENDİRİMLİ OLUR FORMU

Sayın ..... veya yakını/vasisi

Yapmakta olduğumuz ‘Şizofrenide Stres Belirteci Olarak Yaşam Olayları ve Kortizol’ adlı araştırmaya katılımınızı öneriyoruz.

Bugünkü bilgilerimizle şizofreni nedeni tam bilinmeyen ama pek çok etmenle ilişkili olduğu bilinen bir ruhsal hastalıktır. Bu araştırmanın amacı; yeni ortaya çıkan şizofreni ve benzeri ruhsal hastalıklarda, yineleyici paranoid şizofrenide yakın yaşam olaylarının, çocukluk çağında yaşanmış zedeleyici olayların şizofreni oluşumu, alevlenmeleri ve şiddetinde etkisi olup olmadığını saptamak, yaşam olayları ve tedavi etkisi ile temel kan kortizol düzeyi arasındaki ilişkiyi saptamaktır. Kan temel kortizol düzeyinin kişinin yaşadığı zedeleyici ruhsal olaylarla ilgili olarak değiştiği bilinmektedir. Bu çalışma ile zedeleyici olayların şizofreni ve kanda temel kortizol düzeyi ile etkileşimleri olup olmadığı araştırılacaktır. Stresli yaşam olaylarının rolü bilinirse, bu kişilerin stresli yaşam olayları açısından korunması mümkün olabilecektir.

Araştırmaya katılmayı / hastanızın katılmasını kabul ederseniz, uygulanacak olan işlemler şu şekilde olacaktır: Önce Dr. Barış Kılıç tarafından ayrıntılı biçimde muayene edileceksiniz. Çocukluk çağında yaşanmış zedeleyici olaylar ve yakın dönemde yaşanmış olaylar hakkında soruları yanıtlamanız istenecektir. Daha sonra hastaneye yatışınızın birinci, üçüncü gününde ve hastaneden çıkışınızdan önce kolunuzdan 1 tüp (5 ml) kan alınacaktır. Bunun dışında olağan tedaviniz uygulanacak ve araştırma hiçbir şekilde tedavinizi etkilemeyecektir. Bu araştırma 90 gönüllü katılımcı ile gerçekleştirilecek, hastaneden çıkışınızda sona erecektir.

Kan alınırken olağan bir kan alma ya da enjeksiyon uygulanması sırasında olduğu kadar, iğne batması nedeniyle hafif bir acı duyabilirsiniz. Ayrıca çok düşük bir ihtimal olsa da kan alınırken kanamanın uzaması ya da enfeksiyon gelişmesi riskleri olabilir. Ancak bu risk de olağan enjeksiyon ya da kan alma için söz konusu olan kadardır.

Bu araştırmanın sonuçları yalnızca bilimsel amaçlarla kullanılacak ve kimliğiniz her zaman gizli tutulacaktır. Araştırma sonuçlarının bunun dışında başka bir amaç için kullanılması kesinlikle söz konusu değildir. Bu araştırmaya katılmanızdan dolayı sizden herhangi bir ücret talep edilmeyecektir. Aynı şekilde size de herhangi bir maddi ödeme yapılmayacaktır. Toplanan kanlar yurt içi bir laboratuvarında incelenecektir.

Hastaneye yatırılmanıza gerekçe oluşturan hastalığınızın tedavisi olağan koşullar içinde sürdürülecektir. Araştırmaya katılmayı kabul ettikten sonra geçireceğiniz bir bulaşıcı hastalık, gebelik ya da bir yaralanma gibi kan kortizol düzeyini etkileyecek bir durum oluştuğunda araştırmacı tarafından araştırmadan çıkarılabilirsiniz. Araştırmaya katılmak zorunda olmadığınız gibi, araştırmaya katılmayı kabul ettiğinizde istediğiniz zaman ayrılma hakkınız da vardır. Ancak bu kararınızı bize önceden bildirirseniz araştırmanın bozulmasına meydan verilmemiş olur. Katılmak istemediğinizde şu anda sürdürülen tedavi ve tıbbi işlemler bundan etkilenmeyecektir.

#### Hastanın / yakını ya da vasisinin oluru:

Dr. Barış Kılıç tarafından “Şizofrenide Stres Belirteci Olarak Yaşam Olayları ve Kortizol” adını taşıyan bir araştırmanın yapılacağı bana bildirildi. Araştırmanın yukarıda özetlenen amacı ve uygulama biçimi ile riskleri bana ayrıntılı olarak anlatıldı. Konuyla ilgili merakımı, kaygılarımı sordum, doyurucu açıklamalar ve yanıtlar aldım. Kişisel ve tıbbi bilgilerimle ilgili gizliliğin sağlanacağı konusunda yapılan açıklamalar ile ikna oldum.

Araştırma sırasında temas kuracağım Dr. Barış Kılıç’a ulaşabileceğim telefon numarası verildi. İstedğim ya da gerek duyduğum zaman kendisiyle temasa geçebilirim. İstedğim zaman araştırmadan çekilebileceğimi biliyorum. Araştırmaya katılmamam ya da katılıp daha sonra araştırmadan çekilmem durumunda tedavi ve tetkiklerimin bundan etkilenmeyeceği belirtildi. Hastanın bu araştırmaya katılmasını kabul ediyorum

|                      |                                                                               |
|----------------------|-------------------------------------------------------------------------------|
| Hastanın adı soyadı: | Yakın ya da vasisinin adı soyadı:                                             |
| TCK no:              | TCK no:                                                                       |
| Telefon:             | Hastaya Yakınlığı:                                                            |
| İmza:                | Telefon:                                                                      |
|                      | İmza:                                                                         |
| Tamamın adı soyadı:  | Hekimin adı soyadı: Barış Kılıç                                               |
| Kurumu:              | Telefon: 5355225428                                                           |
| Görevi:              | Adres: Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı |
| Telefon:             |                                                                               |
| İmza:                | İmza:                                                                         |

## EK 2. Sağlıklı Kontrollere Yönelik Bilgilendirimli Olur Formu

### SAĞLIKLI KONTROLLERE YÖNELİK BİLGİLENDİRİMLİ OLUR FORMU

Sayın .....

Yapmakta olduğumuz ‘Şizofrenide Stres Belirteci Olarak Yaşam Olayları ve Kortizol’ adlı araştırmaya katılımınızı öneriyoruz.

Bugünkü bilgilerimizle şizofreni nedeni tam bilinmeyen ama pek çok etmenle ilişkili olduğu bilinen bir ruhsal hastalıktır. Bu araştırmanın amacı; yeni ortaya çıkan şizofreni ve benzeri ruhsal hastalıklarda, yineleyici paranoid şizofrenide yakın yaşam olaylarının, çocukluk çağında yaşanmış zedeleyici olayların şizofreni oluşumu, alevlenmeleri ve şiddetinde etkisi olup olmadığını saptamak, yaşam olayları ve tedavi etkisi ile temel kan kortizol düzeyi arasındaki ilişkiyi saptamaktır. Kan temel kortizol düzeyinin kişinin yaşadığı zedeleyici ruhsal olaylarla ilgili olarak değiştiği bilinmektedir. Bu çalışma ile zedeleyici olayların şizofreni ve kanda temel kortizol düzeyi ile etkileşimleri olup olmadığı araştırılacaktır. Stresli yaşam olaylarının rolü bilinirse, bu kişilerin stresli yaşam olayları açısından korunması mümkün olabilecektir

Araştırmaya katılmayı kabul ederseniz, uygulanacak olan işlemler şu şekilde olacaktır: Önce Dr. Barış Kılıç tarafından ayrıntılı biçimde muayene edileceksiniz. Çocukluk çağında yaşanmış zedeleyici olaylar ve yakın dönemde yaşanmış olaylar hakkında soruları yanıtlamanız istenecektir. Daha sonra kolunuzdan 1 tüp (5 ml) kan alınacaktır. Bu araştırma 90 gönüllü katılımcı ile gerçekleştirilecek, sağlıklı kontroller için bir görüşme ve kan alınması ile sona erecektir.

Kan alınırken olağan bir kan alma ya da enjeksiyon uygulanması sırasında olduğu kadar, iğne batması nedeniyle hafif bir acı duyabilirsiniz. Ayrıca çok düşük bir ihtimal olsa da kan alınırken kanamanın uzaması ya da enfeksiyon gelişmesi riskleri olabilir. Ancak bu risk de olağan enjeksiyon ya da kan alma için söz konusu olan kadardır.

Bu araştırmanın sonuçları yalnızca bilimsel amaçlarla kullanılacak ve kimliğiniz her zaman gizli tutulacaktır. Araştırma sonuçlarının bunun dışında başka bir amaç için kullanılması kesinlikle söz konusu değildir. Bu araştırmaya katılmanızdan dolayı sizden herhangi bir ücret talep edilmeyecektir. Aynı şekilde size de herhangi bir maddi ödeme yapılmayacaktır. Toplanan kanlar yurt içi bir laboratuvarında incelenecektir.

Araştırmaya katılmak zorunda olmadığınız gibi, araştırmaya katılmayı kabul ettiğinizde istediğiniz zaman ayrılma hakkınız da vardır. Ancak bu kararınızı bize önceden bildirirseniz araştırmanın bozulmasına meydan verilmemiş olur

#### Hastanın oluru:

Dr. Barış Kılıç tarafından “Şizofrenide Stres Belirteci Olarak Yaşam Olayları ve Kortizol” adını taşıyan bir araştırmanın yapılacağı bana bildirildi. Araştırmanın yukarıda özetlenen amacı ve uygulama biçimi ile riskleri bana ayrıntılı olarak anlatıldı. Konuyla ilgili merakımı, kaygılarımı sordum, doyurucu açıklamalar ve yanıtlar aldım. Kişisel ve tıbbi bilgilerimle ilgili gizliliğin sağlanacağı konusunda yapılan açıklamalar ile ikna oldum.

Araştırma sırasında temas kuracağım Dr. Barış Kılıç’a ulaşabileceğim telefon numarası verildi. İstedikim ya da gerek duyduğum zaman kendisiyle temasa geçebilirim. İstedikim zaman araştırmadan çekilebileceğimi biliyorum. Araştırmaya katılmamam ya da katılıp daha sonra araştırmadan çekilmem durumunda tedavi ve tetkiklerimin bundan etkilenmeyeceği belirtildi. Bu araştırmaya katılmayı kabul ediyorum

|             |                                                                 |
|-------------|-----------------------------------------------------------------|
| Adı soyadı: | Hekimin adı soyadı: Barış Kılıç                                 |
| TCK no:     | Telefon: 5335225428                                             |
| Telefon:    | Adres: Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri |
| İmza:       | Anabilim Dalı                                                   |
|             | İmza:                                                           |

**EK 3. Sosyodemografik Bilgi Formu****“ŞİZOFRENİDE STRESİN BELİRTECİ OLARAK YAŞAM OLAYLARI VE KORTİZOL”  
ARAŞTIRMASI  
SOSYODEMOGRAFIK BİLGİ ÇİZELGESİ**

|                                                               |                     |               |                 |              |                       |                       |          |
|---------------------------------------------------------------|---------------------|---------------|-----------------|--------------|-----------------------|-----------------------|----------|
| Hasta no:                                                     |                     | Yaş:          |                 |              |                       |                       |          |
| Ad-soyad:                                                     |                     | Telefon 1:    |                 |              |                       |                       |          |
| Dosya no:                                                     |                     | Telefon 2:    |                 |              |                       |                       |          |
| Cinsiyet                                                      | 1. Kadın            |               | 2. Erkek        |              |                       |                       |          |
| Doğum yeri                                                    |                     |               |                 |              |                       |                       |          |
| Kardeş sayısı                                                 |                     |               |                 |              |                       |                       |          |
| Kaçınıcı çocuk                                                |                     |               |                 |              |                       |                       |          |
| Medeni durum                                                  |                     |               |                 |              |                       |                       |          |
| 1. hastalıktan önce                                           |                     | 1. Bekar      |                 | 2. Evli      |                       | 3. Dul                |          |
| 2. hastalıktan sonra                                          |                     | 1. Bekar      |                 | 2. Evli      |                       | 3. Dul                |          |
| Çocuk sayısı                                                  |                     |               |                 |              |                       |                       |          |
| Öğrenim (Bitirdiği okul)                                      | 1. Okuryazar değil  |               | 2. Okuryazar    |              | 3. İlkokul çıkışlı    |                       |          |
|                                                               | 4. Ortaokul çıkışlı |               | 5. Lise çıkışlı |              | 6. Üniversite çıkışlı |                       |          |
| Öğrenim 2 (Kaçınıcı sınıfı bitirdi)                           |                     |               |                 |              |                       |                       |          |
| Meslek                                                        |                     |               |                 |              |                       |                       |          |
| İş durumu (çalışıp çalışmadığı)                               |                     |               |                 |              |                       |                       |          |
| 1.hastalıktan önce                                            |                     | 1. Çalışmıyor |                 | 2. Çalışıyor |                       |                       |          |
| 2.hastalıktan sonra                                           |                     | 1. Çalışmıyor |                 | 2. Çalışıyor |                       |                       |          |
| Doğduğu yer (kırsal- kentsel)                                 |                     | 1. Kırsal     |                 | 2. Kentsel   |                       |                       |          |
| Doğduğu yer                                                   |                     | 1. Köy        |                 | 2. İlçe      |                       | 3. Şehir              |          |
| Son 10 yıldır yaşadığı yer (kırsal-kentsel)                   |                     | 1. Kırsal     |                 | 2. Kentsel   |                       |                       |          |
| Sosyal güvence                                                |                     | ES            | SSK             | Bağ-Kur      | Yeşil.K               | Yok                   | Diğer    |
| Hastalığın başlangıç tarihi (kaç yıl önce)                    |                     |               |                 |              |                       |                       |          |
| Hastalığın kaç alevlenmesi oldu                               |                     |               |                 |              |                       |                       |          |
| Hastanede yatış sayısı                                        | 1.                  | 2.            | 3.              | 4.           | 5.                    | 6.                    |          |
| Hastanede yatış süresi                                        |                     |               |                 |              |                       |                       |          |
| Ailenin hastalık hakkındaki düşünceleri                       |                     | 1. Olumlu     |                 | 2. Nötr      |                       | 3. Olumsuz            |          |
| Ailenin hastalıktan sonraki yaşam biçimi (ne kadar etkilendi) |                     | 1. Hafif      |                 | 2. Orta      |                       | 3. Ağır               |          |
| Ailede şizofreni öyküsü var mı                                |                     | 1. Var        |                 | 2. Yok       |                       |                       |          |
| Ailede şizofreni öyküsü olanlar                               |                     | Anne          | Baba            | Kardeş       | İkiz                  | 1.derece              | 2.derece |
| Bilinen bedensel hastalıkları                                 |                     | 1.            |                 | 2.           |                       | 3.                    |          |
| Kullandığı ilaçlar                                            |                     |               |                 |              |                       |                       |          |
| Yatış öncesi ilaç kullanımı                                   |                     | 1. Var        |                 | 2. Yok       |                       |                       |          |
| Yatış öncesi kullanılan ilaçlar                               |                     | 1. Atipik AP  |                 | 2. Tipik AP  |                       | 3. Tipik ve Atipik AP |          |
| Travma hikayesi                                               |                     | Son 1 yılda   |                 |              |                       | Zamanı                |          |
| Doğal afet yaşama (türü)                                      |                     |               |                 |              |                       |                       |          |
| İşkenceye maruz kalma                                         |                     |               |                 |              |                       |                       |          |
| Tecavüze uğrama                                               |                     |               |                 |              |                       |                       |          |
| Silahlı çatışma ortamında bulunma                             |                     |               |                 |              |                       |                       |          |
| Bilgi alınan yakınının adı-soyadı                             |                     |               |                 |              |                       |                       |          |

## EK 4. Negatif Belirtileri Değerlendirme Ölçeği

### (SANS / NBDÖ) NEGATİF BELİRTİLERİ DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ

| Hasta Adı:                                                                                                                                                                                                                     | Tarih:                    | Vizit:                                                                                                                                                                                                                           | Değerlendiren:.....                                                           |             |             |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|-------------|-------------|
| 0= Yok                                                                                                                                                                                                                         | 1= Şüpheli                | 2= Hafif                                                                                                                                                                                                                         | 3= Orta                                                                       | 4= Belirgin | 5= Şiddetli |
| DUYGULANIMSAL DÜZLEŞME VEYA KÜNTLEŞME                                                                                                                                                                                          |                           |                                                                                                                                                                                                                                  | AVOLUTION – APATİ / İRADESİZLİK / İLGİSİZLİK İnişiyatif veya Hedefin Olmaması |             |             |
| 1. Değişmeyen Yüz İfadesi<br>Hastanın yüzü cansız görünür ve konuşmasının duygusal içeriğine bağlı olarak beklenenden daha az değişir.                                                                                         | 012345                    | 14. Öz bakımı ve Temizlik<br>Hastanın elbiseleri dökük saçık yada kirli olabilir, saçları yağlanmış, kendisi temizlenmemeye bağlı kokuyor olabilir.                                                                              | 012345                                                                        |             |             |
| 2. Kendiliğinden Hareketlerde Azalma<br>Hastanın kendiliğinden hareketleri çok azalmıştır veya hiç yoktur. Konumunu değiştirmez, ekstremitelerini oynatmaz.                                                                    | 012345                    | 15. İş veya Okulda Sebatsızlık<br>Hastanın iş arama ve sürdürmede, okul ödevlerini tamamlamada, evi temizlemeye güçlükleri vardır. Eğer hasta hastanede yatıyorsa, örneğin toplu oyun oynama gibi koşu etkinliklerini sürdürmez. | 012345                                                                        |             |             |
| 3. Anlamlı Jestlerin Yokluğu veya Azalması<br>Hasta fikirlerini ifade etmede bir yardımcı olarak vücut konumunu değiştirmez ve el jestlerini kullanmaz.                                                                        | 012345                    | 16. Fiziksel Anergia ( Hareketsizlik)<br>Hasta fiziksel olarak hareketsiz olma eğilimindedir. Saatlerce oturabilir ve hiçbir kendiliğinden hareket göstermez.                                                                    | 012345                                                                        |             |             |
| 4. Zayıf Göz İlişkisi<br>Hasta göz ilişkisinden kaçınır ve konuşması esnasında bile boşluğa dalgın dalgın bakar.                                                                                                               | 012345                    | 17. İradesizlik/İlgisizliğin Bütünsel Derecelendirilmesi<br>Eğer özellikle belirgin ise, asıl ağırlık bir veya iki önemli belirtiyeye verilmelidir.                                                                              | 012345                                                                        |             |             |
| 5. Duygulanımsal Yanıtsızlık<br>Hasta uyarıldığında gülmez veya gülümsemez.                                                                                                                                                    | 012345                    | ANHEDONİ-ASOSYALLİK/ZEVK ALAMAMA-                                                                                                                                                                                                | 012345                                                                        |             |             |
| 6. Uyumsuz Duygulanım<br>Hastanın duygulanımı basit bir biçimde düz veya küntleşmiş olmaktan daha çok uyumsuz veya uyumsuzdur.                                                                                                 | 012345                    | TOPLUMSAL İLİŞKİ KURAMAMA<br>18. Oyalanıcı İlgi ve Etkinlikler<br>Hastanın ilgileri çok az veya hiç yoktur. Bu ilgilerin hem niteliği hem de niceliği dikkate alınmalıdır                                                        | 012345                                                                        |             |             |
| 7. Sesteki Esnekliğin Eksikliği<br>Hasta normal sesle ilgili vurgu kalıplarını kullanmada başarısızdır ve genellikle monoton bir biçimde konuşur.                                                                              | 012345                    | 19. Cinsel İlgi ve Etkinlik<br>Hasta cinsel ilgi ve etkinlikte bir azalma gösterebilir veya etkin olduğunda da zevk almada bir azalma vardır.                                                                                    | 012345                                                                        |             |             |
| 8. Duygulanımsal Düzleşmenin Bütünsel Derecelendirilmesi<br>Bu derecelendirilme, özellikle yanıtsızlık, göz ilişkisi, yüz ifadesi ve sesteki esneklik başta olmak üzere belirtilerin ayrıntılı şiddeti üstüne yoğunlaşmalıdır. | 012345                    | 20. Yakınlık ve Dostluk Kurma Yeteneği<br>Hasta, özellikle karşı cins ve ailesiyle başta olmak üzere yakın ve dostça ilişkiler kurmada bir yetersizlik sergiler.                                                                 | 012345                                                                        |             |             |
| ALOGİA (Düşünce / Fikir Yoksulluğu)                                                                                                                                                                                            | 012345                    | 21. Arkadaş ve Akranlar ile İlişkiler<br>Zamanını yalnız geçirmeyi tercih eder.                                                                                                                                                  | 012345                                                                        |             |             |
| 9. Konuşma Yoksulluğu<br>Hastanın sorulara yanıtları miktar olarak kısıtlıdır; kısa somut ve özensiz olma eğilimi gösterir.                                                                                                    | 012345                    | 22. Anhedoni - Asosyalitenin Bütünsel Derecelendirilmesi<br>Bu derecelendirme hastanın yaşı, aile durumu vb. durumları da hesaba katarak ayrıntılı şiddeti yansıtmalıdır.                                                        | 012345                                                                        |             |             |
| 10. Konuşma İçeriğinin Yoksulluğu<br>Hastanın yanıtları miktar olarak yeterlidir; fakat muğlak, aşırı somut veya aşırı genelleme eğilimindedir ve çok az bilgi aktarır.                                                        | 012345                    | DİKKAT<br>23. Sosyal Dikkatsizlik<br>Hasta ilgisiz görünür. Uyuşturucu madde etkisinden yoksun bir görünüm içindedir.                                                                                                            | 012345                                                                        |             |             |
| 11. Blokaj<br>Hasta, kendiliğinden veya konuştuğu konu hatırlatıldığında, düşünce dizisinin kesintiye uğradığını ifade eder.                                                                                                   | 012345                    | 24. Zihinsel Durum Testleri Esnasında Dikkatsizlik<br>7 (yedi) rakamıyla yapılan seri testleri (en az beş çıkarma işlemli olmalı) ve 'Dünya' kelimesini geriye doğru harf harf okuma testi                                       | 012345                                                                        |             |             |
| 12. Yanıt Süresinde Uzama<br>duyar. Bu konu hatırlatıldığında, hastanın sorunun farkında olduğu görülür.                                                                                                                       | 012345                    | 25. Dikkatin Bütünsel Derecelendirilmesi<br>Bu derecelendirilme, klinik olarak ve testler açısından hastanın ayrıntılı yoğunlaşmasını değerlendirme-<br>lidir                                                                    | 012345                                                                        |             |             |
| 13. Alogiyanın Bütünsel Derecelendirilmesi<br>Alogiyanın çekirdek özellikleri, konuşma ve düşünce içeriğinin yoksulluğudur.                                                                                                    | 012345                    |                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                               |             |             |
| Puanlama<br>Duygulanımsal düzleşme / küntleşme:.....                                                                                                                                                                           | Alogia:.....              |                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                               |             |             |
| Avolution/Apati:.....                                                                                                                                                                                                          | Anhedoni/Asosyallik:..... | Dikkat:.....                                                                                                                                                                                                                     |                                                                               |             |             |

## EK 5. Pozitif Belirtileri Değerlendirme Ölçeği

### (SAPS/ PBDÖ) POZİTİF BELİRTİLERİ DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ

0= Yok

1= Şüpheli

2= Hafif

3= Orta

4= Belirgin

5= Şiddetli

| Hasta Adı:                                                                                                   | Tarih:      | Vizit:                                                                                                                | Değerlendiren:..... |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|
| <b>VARSANILAR</b>                                                                                            | 0 1 2 3 4 5 | <b>19. Düşünce Çekilmesi</b>                                                                                          | 0 1 2 3 4 5         |
| <b>1. İşitme Varsanıları</b>                                                                                 |             | Hasta, düşüncelerinin kafasından alındığına inanır.                                                                   |                     |
| Hasta başkalarının duymadığı sesler, gürültüler veya başka sesler duyduğunu bildirir.                        | 0 1 2 3 4 5 | <b>20. Hezeyanların Bütünsel Derecelendirilmesi</b>                                                                   | 0 1 2 3 4 5         |
| <b>2. Yorumlayıcı Sesler</b>                                                                                 |             | Bu derecelendirilme hezeyanların süresi, ısrarlılığı ve hastanın yaşamına olan etkisi gözönüne alınarak yapılmalıdır. |                     |
| Hasta, davranış ve düşüncelerini yorumlayan sesler duyduğunu bildirir.                                       | 0 1 2 3 4 5 | <b>GARİP (BİZAR) DAVRANIŞ</b>                                                                                         | 0 1 2 3 4 5         |
| <b>3. Kendi Aralarında Konuşan Sesler</b>                                                                    |             | <b>21. Giyim ve Görünüş</b>                                                                                           |                     |
| Hasta iki veya daha fazla kişinin aralarında konuştuklarını duyduğunu bildirir.                              | 0 1 2 3 4 5 | Hasta olağandışı tarzda giyinir veya diğer garip şeylerle görünüşünü değiştirir.                                      |                     |
| <b>4. Somatik veya Dokunma Varsanıları</b>                                                                   |             | <b>22. Sosyal ve Cinsel Davranış</b>                                                                                  | 0 1 2 3 4 5         |
| Hasta, vücudunda acayip fizik duyumsamalar olduğunu bildirir.                                                | 0 1 2 3 4 5 | Hasta, olağan sosyal normlara göre, uygunsuz şeyler yapabilir. Örn. Ortalıkta mastürbasyon yapma                      |                     |
| <b>5. Koku Varsanıları</b>                                                                                   |             | <b>23. Saldırgan ve Taşkın Davranış</b>                                                                               | 0 1 2 3 4 5         |
| Hasta, başkalarının fark etmediği olağan dışı kokular duyduğunu bildirir.                                    | 0 1 2 3 4 5 | Hasta, sıklıkla önceden tahmin edilemeyen saldırgan ve taşkın davranışlar gösterebilir.                               |                     |
| <b>6. Görme Varsanıları</b>                                                                                  |             | <b>24. Tekrarlayıcı veya Basmakalıp (Stereotipik) Davranış hareketler veya merasimler geliştirebilir.</b>             | 0 1 2 3 4 5         |
| Hasta, gerçekte var olmayan şekil veya insanları görür.                                                      | 0 1 2 3 4 5 | <b>25. Garip Davranışın Bütünsel Derecelendirilmesi</b>                                                               | 0 1 2 3 4 5         |
| <b>7. Varsanıların Bütünsel Derecelendirilmesi</b>                                                           |             | Bu derecelendirme, davranış tipi ve sosyal normlardan sapma miktarının yansıtılmalıdır.                               |                     |
| Bu Derecelendirme varsanın süresi, şiddeti ve hastanın yaşamına olan etkisi göz önüne alınarak yapılmalıdır. | 0 1 2 3 4 5 | <b>POZİTİF FORMAL DÜŞÜNCE BOZUKLUĞU</b>                                                                               | 0 1 2 3 4 5         |
| <b>HEZEYANLAR</b>                                                                                            |             | <b>26. Düşüncenin Raydan Çıkması (Derailment)</b>                                                                     |                     |
| <b>8. Kötülük Görme Hezeyanları</b>                                                                          |             | Fikirlerin bir diziden diğerine dolaylı bağlantılı veya bağlantısız olarak kayıp gittiği konuşma şekli.               |                     |
| Hasta, kendine yönelik komplo hazırlandığına veya bir yolunun bulunup kendine kötülük yapılacağına inanır.   | 0 1 2 3 4 5 | <b>27. Teğetleme (Tangentiality)</b>                                                                                  | 0 1 2 3 4 5         |
| <b>9. Kıskançlık Hezeyanları</b>                                                                             |             | Dolaylı veya konu dışı tarzda sorulara yanıt verme.                                                                   |                     |
| Hasta eşinin bir başkası ile ilişkisi olduğunu düşünür.                                                      | 0 1 2 3 4 5 | <b>28. Dilişizlik (Kelime Salatası, Şizofazi)</b>                                                                     | 0 1 2 3 4 5         |
| <b>10. Suçluluk ve Günahkarlık Hezeyanları</b>                                                               |             | Zaman zaman esas olarak anlaşılmayan konuşma şekli                                                                    |                     |
| Hasta bazı kötü günahlar veya affedilemez suçlar işlediğine inanır.                                          | 0 1 2 3 4 5 | <b>29. Mantık Dışılık</b>                                                                                             | 0 1 2 3 4 5         |
| <b>11. Büyüklük Hezeyanları</b>                                                                              |             | Mantıklı olarak izlenemeyen sonuçlar çıkarılan konuşma şekli                                                          |                     |
| Hasta, özel güç veya yeteneklerinin varlığına inanır.                                                        | 0 1 2 3 4 5 | <b>30. Çevresel Konuşma (Circumstantiality)</b>                                                                       | 0 1 2 3 4 5         |
| <b>12. Dinsel Hezeyanlar</b>                                                                                 |             | Hedef Düşünceye ulaşması çok dolambaçlı olan ve geçiken konuşma şekli.                                                |                     |
| Hasta, dinsel nitelikli yanlış inançları ile aşırı uğraşır.                                                  | 0 1 2 3 4 5 | <b>31. Basıncı Konuşmalar</b>                                                                                         | 0 1 2 3 4 5         |
| <b>13. Somatik Hezeyanlar</b>                                                                                |             | Hastanın konuşması hızlı ve durdurulması güçtür. Konuşma miktarı normalden çok fazladır.                              |                     |
| Hasta, her nasılsa vücudunun hasta, anormal veya değişmiş olduğuna inanır.                                   | 0 1 2 3 4 5 | <b>32. Çelinebilir Konuşma (Distractible Speech)</b>                                                                  | 0 1 2 3 4 5         |
| <b>14. Alınma Düşünceleri ve Hezeyanları</b>                                                                 |             | Hasta konuşma akamını kesintiye uğratan yakın uyarılarla çelinebilir.                                                 |                     |
| Hasta, önemsiz işaret veya olayları üzerine alır veya özel anlamlar çıkarır.                                 | 0 1 2 3 4 5 | <b>33. Klang Çağırışım</b>                                                                                            | 0 1 2 3 4 5         |
| <b>15. Kontrol Edilme Hezeyanları</b>                                                                        |             | Kelime seçimine anlamsal ilişkilerden çok seslerin yön verdiği konuşma şekli.                                         |                     |
| Hasta, duygularının ve karakterinin bazı dış güçlerce kontrol edildiğini hisseder.                           | 0 1 2 3 4 5 | <b>34. Pozitif Formal Düşünce Bozukluğunun Bütünsel Derecelendirilmesi</b>                                            | 0 1 2 3 4 5         |
| <b>16. Düşünce Okunması Hezeyanları</b>                                                                      |             | Bu bütünsel derecelendirilme, anormalliği ve kişinin ilişki kurma yeteneği etkileme derecesini yansıtmalıdır.         |                     |
| Hasta insanların düşüncelerini okuyabildiği veya düşüncelerini bildiğini hisseder.                           | 0 1 2 3 4 5 | <b>17. Düşünce Yayınlanması</b>                                                                                       |                     |
| <b>17. Düşünce Yayınlanması</b>                                                                              |             | Hasta, düşüncelerinin yayınlandığını hisseder, böylece kendisi veya diğerleri bunları duyabilir.                      |                     |
| <b>18. Düşünce Sokulması</b>                                                                                 |             | Hasta, düşüncelerinin kendisine ait olmadığını, dışarıdan aklına sokulduğuna inanır.                                  |                     |

Puanlama:

Varsanılar:.....

Sanrılar:.....

Garip davranış:.....

Pozitif Yapısal Düşünce Bozukluğu:.....

## EK 6. Çocukluk Çağı Travmaları Ölçeği

### ÇOCUKLUK ÇAĞI TRAVMALARI SORU LİSTESİ

(CHILDHOOD TRAUMA QUESTIONNAIRE (CTQ-53), Bernstein, M.D. 1995)

Türkçeye uyarlama, Prof. Dr. Vedat ŞAR, İstanbul Tıp Fak. Psikiyatri ABD.

Sorulara nasıl yanıt verilecek?

Bu sorular çocukluğunuz ve bundan önceki ergenlik döneminiz boyunca başınıza gelmiş olabilecek bazı olaylarla ilgilidir. Her bir soru için sizin durumunuza uyan rakamı daire içine alarak işaretleyiniz. Sorulardan bazıları özel yaşamınızla ilgilidir; lütfen elinizden geldiğince gerçeğe uygun yanıt veriniz.

Yanıtlarınız kesinlikle gizli tutulacaktır.

Dikkat... Her cümlenin başında “Çocukluğumda ve bundan önceki ergenlik dönemim boyunca...” ifadesi vardır.

|                                                                                                                     | Hiçbir<br>Zaman | Nadiren | Zaman<br>Zaman | Sık<br>Sık | Çok<br>Sık |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|---------|----------------|------------|------------|
|                                                                                                                     | 1               | 2       | 3              | 4          | 5          |
| 1. Ailemde sorunlarımı konuşabildiğim biri vardı.                                                                   |                 |         |                |            |            |
| 2. Ailemdelikler beni eleştirirlerdi.                                                                               |                 |         |                |            |            |
| 3. Yeterli yemek bulamazdım.                                                                                        |                 |         |                |            |            |
| 4. Ailemdelikler bana güven duyar ve başarılı olmam için destek verirlerdi.                                         |                 |         |                |            |            |
| 5. Ailemde bana vuran ya da beni döven biri vardı.                                                                  |                 |         |                |            |            |
| 6. Yetiştirme yurdunda kaldığım dönemler oldu.                                                                      |                 |         |                |            |            |
| 7. Bana bakan ve beni koruyan birinin olduğunu biliyordum.                                                          |                 |         |                |            |            |
| 8. Ailemde biri bana şiddetle bağırır ya da azarlardı.                                                              |                 |         |                |            |            |
| 9. Anneme ya da kardeşlerimden birine vurulduğuna ya da onlardan birinin dövüldüğüne şahit oldum.                   |                 |         |                |            |            |
| 10. Ailemdelikler bana “salak”, “beceriksiz” ya da “tipsiz” gibi (ya da buna benzer kötü) sıfatlarla seslenirlerdi. |                 |         |                |            |            |
| 11. Sokaklarda barındığım oldu.                                                                                     |                 |         |                |            |            |
| 12. Ailemde değer verdiğim ve onun gibi olmak istediğim biri vardı.                                                 |                 |         |                |            |            |
| 13. Anne ya da babam ailelerine bakamayacak kadar sıklıkla sarhoş olur ya da uyuşturucu alırlardı.                  |                 |         |                |            |            |
| 14. Ailemdeliklerin polisle başları dede girerdi.                                                                   |                 |         |                |            |            |
| 15. Ailemde önemli ve özel biri olduğumu hissetmeme yardımcı olan biri vardı.                                       |                 |         |                |            |            |
| 16. Ailemden birine karşı kendimi dövüşerek, saklanarak ya da kaçarak korumam gerekiyordu.                          |                 |         |                |            |            |
| 17. Ailemde başarılı olmamı isteyen biri vardı.                                                                     |                 |         |                |            |            |
| 18. Kirli giysiler içinde dolaşmak zorunda kaldım.                                                                  |                 |         |                |            |            |
| 19. Dönem dönem değişik kişilerin yanında kaldım (akrabalar ya da başka bir aile).                                  |                 |         |                |            |            |
| 20. Kardeşlerimden birinin cinsel tacize uğrayabileceğine inanıyordum.                                              |                 |         |                |            |            |
| 21. Sevdiğimi hissediyordum.                                                                                        |                 |         |                |            |            |
| 22. Anne ve babam çocukları olarak hepimize eşit davranıyorlardı.                                                   |                 |         |                |            |            |
| 23. Anne ve babamın benim doğmuş olmamı istemediklerini düşünüyordum.                                               |                 |         |                |            |            |

|                                                                                                                                                        | Hiçbir Zaman | Nadiren | Zaman Zaman | Sık Sık | Çok Sık |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|---------|-------------|---------|---------|
|                                                                                                                                                        | 1            | 2       | 3           | 4       | 5       |
| 24. Ailemden biri bana öyle kötü vurdu ki doktora ya da hastaneye gitmem gerekti.                                                                      |              |         |             |         |         |
| 25. Ailemde beni daima kargaşadan uzak tutacağına emin olduğum biri vardı.                                                                             |              |         |             |         |         |
| 26. Ailemdelikler bana o kadar şiddetle vuruyorlardı ki vücudumda morartı ya da sıyrıklar oluyordu.                                                    |              |         |             |         |         |
| 27. Benden yaşça çok büyük biri ile cinsel temasta bulunuyordum. (benden en az beş yaş büyük biri)                                                     |              |         |             |         |         |
| 28. Bana iyi örnek olan yaşça büyük birisi (bir öğretmen ya da ana baba) vardı.                                                                        |              |         |             |         |         |
| 29. Kayış, sopa, kordon ya da başka bir şey vurularak cezalandırılıyordum.                                                                             |              |         |             |         |         |
| 30. Ailemde değişmesini istediğim bir şey yoktu.                                                                                                       |              |         |             |         |         |
| 31. Ailemdelikler birbirlerine karşı saygılı davranırlardı.                                                                                            |              |         |             |         |         |
| 32. Ailemdelikler bana kırıcı ve saldırganca sözler söylerlerdi.                                                                                       |              |         |             |         |         |
| 33. Bedensel olarak (vücutça) kötüye kullanılmış olduğuma inanıyorum.                                                                                  |              |         |             |         |         |
| 34. Ailemdelikler beni kötü etkilerden korumaya çalışırlardı.                                                                                          |              |         |             |         |         |
| 35. Bana o kadar kötü vuruluyordu ya da dövülüyordum ki öğretmen, ya da doktor bunu fark ediyordu.                                                     |              |         |             |         |         |
| 36. Ailemdelikler kendilerine hakim değil gibiydiler.                                                                                                  |              |         |             |         |         |
| 37. Ailemdelikler okula gitmemi ve eğitimi destekliyorlardı.                                                                                           |              |         |             |         |         |
| 38. Evden uzaklaştırdım, öyle ki nerede olduğumu kimse bilmezdi.                                                                                       |              |         |             |         |         |
| 39. Bana verilen cezalar eziyet derecesindeydi.                                                                                                        |              |         |             |         |         |
| 40. Ailemde biri benden nefret ederdi.                                                                                                                 |              |         |             |         |         |
| 41. Ailemdelikler kendilerini birbirlerine yakın hissedilerdi.                                                                                         |              |         |             |         |         |
| 42. Birisi bana cinsel amaçla dokundu ya da kendisine dokunmamı istedi.                                                                                |              |         |             |         |         |
| 43. Ailemdelikler beni dışlarılar ya da ittiler.                                                                                                       |              |         |             |         |         |
| 44. Kendisi ile cinsel temas kurmadığım takdirde beni yaralamakla ya da benim hakkımda yalanlar söylemekle ya da iftira atmakla tehdit eden biri oldu. |              |         |             |         |         |
| 45. Çocukluğum mükemmeldi.                                                                                                                             |              |         |             |         |         |
| 46. Ailemden biri tarafından yaralanmaktan korkuyordum.                                                                                                |              |         |             |         |         |
| 47. Biri beni cinsel şeyler yapmaya ya da cinsel şeylere bakmaya zorladı.                                                                              |              |         |             |         |         |
| 48. Ailemde bana inanan en az bir kişi vardı.                                                                                                          |              |         |             |         |         |
| 49. Biri bana cinsel tacizde bulundu.                                                                                                                  |              |         |             |         |         |
| 50. Duygusal bakımdan kötü olduğuma inanıyorum.                                                                                                        |              |         |             |         |         |
| 51. Benim ailem dünyanın en iyisiydi.                                                                                                                  |              |         |             |         |         |
| 52. Cinsel bakımdan kötüye kullanılmış olduğuma inanıyorum.                                                                                            |              |         |             |         |         |
| 53. Ailem benim için güç ve destek kaynağıydı.                                                                                                         |              |         |             |         |         |

## EK 7. Sorias Yaşam Olayları Ölçeği

Adı Soyadı:

Yaşı:

Cinsiyeti:

Tanı:

Hastalığın başlama zamanı:

Eğitim:

Meslek:

Medeni durum:

Aylık gelir:

### AÇIKLAMA

Aşağıda insanların yaşamları boyunca karşılaşılabilecekleri olayların bir listesi vardır. Amacımız yakın zamanda bu olaylardan hangilerinin başınızdan geçtiğini ve bunun zamanını öğrenmektir. Bunun için olayları dikkatle okuyarak her biri için ayrı ayrı belleğinizi yoklamanızı istiyoruz.

Her satırın karşısında yan yana iki sütun vardır. İlk sütuna o satırda yazılı olayın, geçtiğimiz bir yıl içinde başınızdan geçip geçmediğini kaydedin. Söz konusu olay son bir yıl içinde kendi başınızdan geçtiyse “Evet”, başınızdan hiç geçmediyse ya da bir yıldan daha eskirse “Hayır” diye belirtiniz.

Listede başınızdan geçme olasılığı hiç bulunmayan olaylar da vardır. Örneğin bir erkek için doğum yapma ya da bir ev kadını için işten çıkarılma hiçbir zaman söz konusu olamaz. Doğal olarak bunları “Hayır” diye işaretleyeceksiniz.

İkinci sütuna ise, “Evet” diye işaretlediğiniz yani son bir yıl içinde başınızdan geçmiş olayların zamanını kaydedeceksiniz. Örneğin olay dört ay önce olmuşsa ikinci sütuna “4 ay” diye yazın; 15 gün önce olmuşsa “15 gün” diye belirtin. Olabildiğince kesin zamanı hatırlamaya gayret edin. Tam tarihini hatırlamıyorsanız yaklaşık olarak yazın. Başınızdan geçmemiş ya da bir yıldan eski olaylar için ikinci sütunu boş bırakınız. Teşekkür ederiz.

|    | Yaşam Olayı                                                  | Son 1 yılda | Zamanı |
|----|--------------------------------------------------------------|-------------|--------|
| 1  | Evlenme                                                      |             |        |
| 2  | Amir ya da iş arkadaşları ile geçimsizlik                    |             |        |
| 3  | Hapse mahkum olma                                            |             |        |
| 4  | Eşin ölümü                                                   |             |        |
| 5  | Anne ya da babanın ölümü                                     |             |        |
| 6  | Doğum yapma                                                  |             |        |
| 7  | Büyük oranda borca girme                                     |             |        |
| 8  | Yakın bir dostun ölümü                                       |             |        |
| 9  | Çocuk düşürme ya da ölü doğum yapma                          |             |        |
| 10 | Evlilik dışı hamile kalma                                    |             |        |
| 11 | Eş ile yeniden barışma                                       |             |        |
| 12 | Eşinin ailesi ile önemli geçimsizlik                         |             |        |
| 13 | Evde yaşlı ya da akrabaya bakma                              |             |        |
| 14 | Hanımın hamile kalması                                       |             |        |
| 15 | Anne-baba ile ciddi anlaşmazlık, anne-babanın baskı yapması  |             |        |
| 16 | Ağır biçimde hastalanma, kaza geçirme ya da yaralanma        |             |        |
| 17 | İlmli para sıkıntısı                                         |             |        |
| 18 | Menopoz (Yaş dönümü ile birlikte ay halinin kesilmesi)       |             |        |
| 19 | İstenmeyen gebelik                                           |             |        |
| 20 | Yakın bir akraba ya da dostun ciddi ailevi sorunu            |             |        |
| 21 | Hakkındaki kötü söylentiler yüzünden çevre tarafından itilme |             |        |
| 22 | Akrabalarla birlikte oturmak zorunda kalma                   |             |        |
| 23 | Emekliye ayrılma                                             |             |        |
| 24 | Olağan dışı kişisel başarılar                                |             |        |

|    | Yaşam Olayı                                                                              | Son 1 yılda | Zamanı |
|----|------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|--------|
| 25 | Yeni bir işe girme, yeni iş kurma                                                        |             |        |
| 26 | Yurt dışına gitme (çalışma, okuma gibi nedenlerle)                                       |             |        |
| 27 | Terör ya da anarşi nedeniyle güvensiz ortamda yaşama                                     |             |        |
| 28 | Eşi tarafından aldatılma                                                                 |             |        |
| 29 | Büyük parasal kayıp, büyük ekonomik sıkıntı                                              |             |        |
| 30 | Gözetimine alınma ya da sorguya çekilme                                                  |             |        |
| 31 | Görev gereği başka bir şehre tayin edilme                                                |             |        |
| 32 | Ev yaptırma ya da ev alma                                                                |             |        |
| 33 | İşten çıkarılma                                                                          |             |        |
| 34 | Değerli bir kişisel eşyanın kaybı                                                        |             |        |
| 35 | Çocuğun ölümü                                                                            |             |        |
| 36 | Çocuğun ağır biçimde hastalanması ya da sakatlanması                                     |             |        |
| 37 | İstemediği bir evlilik yapma                                                             |             |        |
| 38 | Sevgiliden ayrılma                                                                       |             |        |
| 39 | Anne-babanın geçimsizliği ya da ayrılması                                                |             |        |
| 40 | Anne ya da babanın ağır biçimde hastalanması, kaza geçirmesi ya da yaralanması           |             |        |
| 41 | Ailenin onayı dışında evlenme                                                            |             |        |
| 42 | Köyden kente gelme                                                                       |             |        |
| 43 | Bir aylık işsizlik                                                                       |             |        |
| 44 | Üniversiteye girememe                                                                    |             |        |
| 45 | Hukuki anlaşmazlık sonucu biriyle mahkemelik olma                                        |             |        |
| 46 | Eş ile ciddi anlaşmazlık                                                                 |             |        |
| 47 | Nişanlanma                                                                               |             |        |
| 48 | İstenen gebelik                                                                          |             |        |
| 49 | Çocuğa anne ya da kayınvalidenin bakması                                                 |             |        |
| 50 | Çocuğun hafif hastalığı                                                                  |             |        |
| 51 | Ailenin onayı dışında nişanlanma                                                         |             |        |
| 52 | Eşin ağır biçimde hastalanması, kaza geçirmesi ya da yaralanması                         |             |        |
| 53 | Anne ya da babanın çalışmak üzere yurt dışına gitmesi                                    |             |        |
| 54 | Oğulun askere gitmesi                                                                    |             |        |
| 55 | Kişisel alışkanlıklarda büyük değişim                                                    |             |        |
| 56 | Çocuk aldırma (kürtaj)                                                                   |             |        |
| 57 | Yakın bir akrabanın ölümü                                                                |             |        |
| 58 | Ölen ya da çalışan bir akrabanın çocuğuna bakma                                          |             |        |
| 59 | Kendi ailesi ile eşi arasında önemli geçimsizlik                                         |             |        |
| 60 | İşte derece ya da rütbenin indirilmesi                                                   |             |        |
| 61 | Okul değiştirme                                                                          |             |        |
| 62 | Ek iş tutma ya da hem okuma hem çalışma                                                  |             |        |
| 63 | Kiracı olarak oturulan evden çıkarılma                                                   |             |        |
| 64 | Çocuğun sünnet olması                                                                    |             |        |
| 65 | İşte çalışma koşullarının bozulması (bozuk maddi ya da manevi koşullar, ağır sorumluluk) |             |        |
| 66 | Boşanma                                                                                  |             |        |
| 67 | Eş ile sınırlı tartışmalar                                                               |             |        |
| 68 | Çocuğun nişanlanması                                                                     |             |        |
| 69 | Eşin doğum yapması                                                                       |             |        |
| 70 | İş, okul gibi zorunlu nedenlerle anne-babadan ayrı düşme                                 |             |        |
| 71 | Askere gitme                                                                             |             |        |
| 72 | Başka kente göç etme                                                                     |             |        |
| 73 | Dinsel alışkanlıklarda önemli değişimler                                                 |             |        |
| 74 | İş başarısızlığı                                                                         |             |        |
|    |                                                                                          |             |        |

|     | Yaşam Olayı                                                                   | Son 1 yılda | Zamanı |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------|-------------|--------|
| 75  | Okul bitirme                                                                  |             |        |
| 76  | Zor bir sınava hazırlanma, ağır dersler                                       |             |        |
| 77  | Bir aydan daha uzun süre işsiz kalma, iş bulamama                             |             |        |
| 78  | Ev değiştirme, taşınma                                                        |             |        |
| 79  | İş saatlerinin değişmesi                                                      |             |        |
| 80  | Anlaşmazlık sonucu eşle ayrı yaşama                                           |             |        |
| 81  | Cinsel sorunlar                                                               |             |        |
| 82  | Çocuğun onaylanan evliliği                                                    |             |        |
| 83  | Kendi onayı dışında çocuğun evlenmesi                                         |             |        |
| 84  | İstenmeyen doğum                                                              |             |        |
| 85  | İlimli oranda borca girme                                                     |             |        |
| 86  | Yakın bir akraba ya da arkadaşın önemli hastalığı                             |             |        |
| 87  | Önemli bir kişiden ayrılma                                                    |             |        |
| 88  | Tutuklanma ya da mahkemeye verilme                                            |             |        |
| 89  | Yakın bir akraba ile önemli geçimsizlik                                       |             |        |
| 90  | Eve yeni birisinin gelmesi                                                    |             |        |
| 91  | Okul başarısızlığı                                                            |             |        |
| 92  | Okulu bırakmak zorunda kalma                                                  |             |        |
| 93  | Okula girme                                                                   |             |        |
| 94  | Terfi etme                                                                    |             |        |
| 95  | İstemediği işte çalışma, işte istemediği göreve verilme                       |             |        |
| 96  | İstemediği okula girme                                                        |             |        |
| 97  | Önemli bir sınava girme                                                       |             |        |
| 98  | Nişanlı ile ciddi anlaşmazlık                                                 |             |        |
| 99  | Anlaşmazlık dışı bir nedenle eşten ayrı düşme (çalışma, okuma, askerlik gibi) |             |        |
| 100 | Borç ya da ipoteğin haczedilmesi                                              |             |        |
| 101 | Hafif bir biçimde hastalanma, kaza geçirme ya da yaralanma                    |             |        |
| 102 | Nişanlıdan ayrılma                                                            |             |        |
| 103 | Küçük suçlar nedeniyle ceza görme (trafik, belediye ya da vergi cezası gibi)  |             |        |
| 104 | Çocuğun evden ayrılması                                                       |             |        |
| 105 | Çocuğun okul başarısızlığı                                                    |             |        |
| 106 | Hanımın işe girmesi ya da işi bırakması                                       |             |        |
| 107 | Evlilik dışı ilişkiye girme                                                   |             |        |