

T.C. KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI

ANABİLİM DALI

ŞİZOFRENİ HASTALARINDA NÖROPEPTİD Y
DÜZEYLERİNİN İÇGÖRÜ VE İŞLEVSELLİKLE İLİŞKİSİ

Uzmanlık Tezi

Dr. İbrahim Halil AKBAS

TRABZON-2024

T.C. KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI

ANABİLİM DALI

**ŞİZOFRENİ HASTALARINDA NÖROPEPTİD Y
DÜZEYLERİNİN İÇGÖRÜ VE İŞLEVSELLİKLE İLİŞKİSİ**

Uzmanlık Tezi

Dr. İbrahim Halil AKBAŞ

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Evrim Özkorumak KARAGÜZEL

ÖNSÖZ

Ruh Sağlığı ve Hastalıkları asistanlığı eğitimim boyunca hep yanımda olan, teorik bilgisi ve klinik tecrübeleriyle ufkumu genişleten ve eğitimimi zenginleştiren, güler yüzüyle ve insani yönüyle güzel bir çalışma ortamı sağlayan, tez sürecinde değerli bilgileri ve yönlendirmeleriyle süreci daha kolay, rahat ve kaliteli geçirmemi sağlayan değerli Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Evrim Özkorumak KARAGÜZEL' e,

Uzmanlık eğitimim boyunca katkılarını esirgemeyen, bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım değerli hocalarım Prof. Dr. Filiz CİVİL ARSLAN, Doç. Dr. Demet Sağlam AYKUT, Dr. Öğr. Gör. Aykut KARAHAN' a,

Rotasyonlarımda güzel ve etkili bir süreç geçirmemi sağlayan, Nöroloji bilgimi ve nosyonumu genişletmemi sağlayan Nöroloji Anabilim Dalı öğretim üyeleri Prof. Dr. Cavit BOZ ve Prof. Dr. Zekeriya ALİOĞLU' na, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde Çocuk Psikiyatrisi alanında rotasyon yapmamı kabul eden ve güzel bir eğitim almamı sağlayan Prof. Dr. Esin ÖZATALAY, Prof. Dr. Serhat NASIROĞLU ve Doç. Dr. Arif ÖNDER' e ve her zaman yanlarında olmaktan çok keyif aldığım Akdeniz Üniversitesi Amatem klinik sorumluları sayın Doç. Dr. Burak KULAKSIZOĞLU ve Doç. Dr. Ali ERDOĞAN' a,

Tıp eğitimim boyunca yuvam olan, bana çok güzel 6 yıl yaşatan ve en kaliteli tıp eğitimlerinden birini almamı sağlayan Cerrahpaşa Tıp Fakültesi'ne ve oradaki çok kadirşinas hocalarıma,

Asistanlığım boyunca çalışmaktan çokça keyif aldığım birçok güzel anı biriktirdiğim değerli Uzm. Dr. Esra AKBAŞ, Uzm. Dr. Işıl MANZAK SAKA'ya, Dr. Samet ÖKSÜZ, Dr. Serra SARI, Dr. Yunus Emre KAYA, Dr. Mustafa Çağlar YAVUZ, Dr. İzzet Çağrı METİN, Dr. Ümit ASLAN başta olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma,

Eğitimim boyunca birlikte çalışma fırsatı bulduğum Psk. Oğuz SARIOĞLU, Psk. Serra HACISALİHOĞLU, Sekreterlerimiz Hazan ŞEKER ve İsmail DANIŞMAZ, kıymetli servis başhemşiremiz Nurdan GEÇER ve tez hastalarımın kanları toplamada yardımcı olan Hemşire Rahime BAYRAKTAR başta olmak üzere tüm KTÜ psikiyatri çalışanlarına,

Tez sürecinde katkılarıyla yanımda olan İzel SEYHAN ve istatistik kısmında büyük yardımları olan değerli arkadaşım Uzm. Dr. Selman YILDIRIM' a,

Kontrol grubunu bulmamda çok yardımcı olan, süreç boyunca maddi ve manevi destekçim olan, güler yüzü ve insanlığı hep biricik olan ve her zaman yanımda büyük değeri olacak olan çok kıymetli arkadaşım göz hastalıkları asistanı Dr. Ayşe Nur Eda KESKİNER' e,

Beni yetiştiren, bugünlere gelmemi sağlayan, bütün hayatım boyunca yanımda olan ve her zamanda yanımda olacaklarından emin olduğum, en sağlam dayanaklarım ve destekçilerim çok kıymetli annem ve babam Adul AKBAŞ ve Mustafa AKBAŞ' a,

Canımdan çok sevdiğim kardeşlerim Ersan AKBAŞ, Hatice AKBAŞ, Merve AKBAŞ ve Kübra AKBAŞ' a,

2016 yılında aramızdan ayrılan çok sevdiğim ve her zamanda çok seveceğim, çok özlediğim biricik anneannem Beyaz AKBAŞ' a, her zaman beni çok seven ve benim de kendisini çok sevdiğim kıymetli babaannem Fethiye AKBAŞ' a,

Ve tabii ki aramıza yeni katılan biricik yeğenim, en kıymetlimiz Aras ŞEKER ve asistanlığımda yalnızlığımı paylaşan, çok güzel duygular yaşatan, masumiyeti öğreten biricik kedim MUHTAR' a,

Çok teşekkür ederim.

Dr. İbrahim Halil AKBAŞ

Trabzon, 202

ÖZET

Şizofreni Hastalarında Nöropeptid Y Düzeylerinin İçgörü ve İşlevsellikle İlişkisi

AMAC: Psikiyatride işlevsellik son yıllarda ön plana çıkan bir konu olmuştur. Psikiyatrik hastalıkların özellikle de Şizofreninin yetiyitimi kaybına neden olan ilk 5 hastalık içerisinde yer alması, bu konunun önemini arttırmaktadır. Şizofreni hastalarında işlevselliği arttırmak onların sosyal hayatta daha etkin olmalarını sağlayıp hem damgalanmalarını azaltacak hemde hastalığın remisyona girmesine katkıda bulunacaktır. Bunun sağlanması için de öncelikle işlevsellik kaybına neden olan mekanizmaların anlaşılması gerekmektedir. Nöropeptidler Şizofreni etyolojisinde araştırılmış ve etkileri bazı çalışmalarla gösterilmiştir. Hem Nöropeptid Y'nin merkezi sinir sisteminde çok yaygın bulunması ve davranışsal ve duygusal etkilerinin bulunması, aynı zamanda strese dayanıklılık etmeni olarak kabul edilmesi nedeniyle şizofreni hastalarında sosyal işlevsellik ve içgörü ile ilişkisi üzerine de etkisi olabileceğini düşündürmüştür. Şizofreni tanılı hastalar ve sağlıklı kontrollerin karşılaştırılacağı bu çalışmada şizofreni tanısı olan erişkin hastalarda sosyal işlevsellik ve içgörünün ölçekler ile ve bilişsel işlevlerin nöropsikolojik testler ile değerlendirilerek Nöropeptid Y düzeylerinin sosyal işlevsellik ve içgörü ile ilişkisinin tespit edilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM: Araştırmada hasta grubuna seçilecek olan katılımcılar, Karadeniz Teknik Üniversitesi (KTÜ) Tıp Fakültesi Psikiyatri Polikliniği'ne Temmuz 2023 - Ekim 2023 tarihleri arasında ayaktan başvuran, en az bir klinisyen tarafından klinik görüşme ile değerlendirilerek DSM-5'e göre Şizofreni tanısı konulan, araştırmayı yapan araştırma görevlisi tarafından yapılan ikinci bir görüşme ile DSM-5'e göre Şizofreni tanısı teyit edilen, dahil etme kriterlerini karşılayan, dışlama kriterlerini içermeyen, en az 3 ay remisyon döneminde olan ve çalışmaya katılmayı kabul eden hastalardan oluşturulmuştur. Araştırmaya KTÜ Tıp Fakültesi Psikiyatri Polikliniğine Temmuz 2023 - Ekim 2023 tarihleri arasında ayaktan başvuran ve şizofreni tanısı ile takip edilen ve remisyon döneminde olan 40 hasta dahil edilmiştir ve çalışma 40 hasta ile tamamlanmıştır. Kontrol grubu olarak; hasta grubu ile yaş, cinsiyet ve eğitim düzeyi açısından eşleştirilmiş, dahil etme kriterlerini karşılayan, dışlama kriterlerini içermeyen ve çalışmaya katılmayı kabul eden 40 sağlıklı gönüllü dahil edilmiştir. Tüm katılımcılara çalışma ile ilgili bilgi verildikten sonra sosyodemografik ve klinik veri formu doldurulmuştur. Hasta gruplarına Pozitif ve Negatif Semptom Ölçeği (PANSS) uygulanmıştır. Tüm katılımcılara bilişsel forksiyonlarını değerlendirmek için nöropsikolojik testlerden Wisconsin Kart Eşleme Testi (WCST), İşitsel Sözel Öğrenme Testi (Auditory Verbal Learning

Test; AVLT), Stroop Testi ve İz Sürme Testi (Trail Making Test; TMT) uygulanmıştır. Tüm katılımcıların kan örnekleri bilişsel testlerin yapıldığı aynı gün içerisinde saat 08.00 ile 12.00 arasında eşleştirilen hastalar ile kontrol gruplarından eş zamanlı olarak alınmış, serum NPY seviyeleri ELISA kit kullanılarak ölçülmüştür.

BULGULAR: Bilişsel işlevlerin değerlendirilmesinde; AVLT’de hasta grubunda kontrole kıyasla anlık bellek, öğrenme, şaşırtma sonrası hatırlama, uzun süreli bellek, sözel öğrenme eğrisi, tanıyarak hatırlama test bölümlerinde, Stroop testinde bölüm 1, bölüm 2, bölüm 3, bölüm 4, bölüm 5 toplam süre, Stroop bölüm 5 düzeltme sayısı ve Stroop İnterferans süresi, WCST tamamlanmış kategori sayısı ve kurulumu sürdürmede başarısızlık puanı toplam hata bölümlerinde, İz sürme testi bölüm A süresi, bölüm B süresi ve bölüm B süresi eksi bölüm A süresi daha kötü performans göstermiştir. Klinik içgörü ve sosyal işlevsellik arasında anlamlı derecede ilişki saptanırken, bilişsel içgörü ile saptanmamıştır. G12 puanındaki her bir artış işlevsellikte 11.36 puan kaybıyla ilişkili bulunmuş ve içgörünün işlevsellikteki bozulmada %14.5 kadar etkili olduğunu göstermiştir. Hasta grubunda sosyal işlevsellik ve bilişsel bozulma arasında ilişki gösterilmiştir. Hasta grubunda NPY seviyeleri kontrole kıyasla daha düşük saptanmıştır. Çalışmamızda yeni bir veri olarak NPY düzeylerinin şizofreniyi %67.5 spesifite ve %67.5 sensitivite ile predikte ettiği tespit edilmiştir. Hasta grubunda NPY düzeylerinin yaşla azaldığı gösterilmiş ancak bu durum kontrol grubunda bulunmamıştır. Hasta grubunda NPY düzeyleriyle bilişsel testler arasında ilişki bulunmazken, kontrol grubunda Stroop Testi ve İşitsel Sözel Öğrenme testinin bazı puan türleriyle ilişki gösterilmiştir. NPY düzeyleriyle sosyal işlevsellik ve içgörü arasında ilişki tespit edilememiştir.

SONUÇ: Çalışmamızda şizofreni hastalarında serum NPY düzeylerinin kontrol grubuna göre düşük olduğu ve kontrol grubunda bilişsel işlevler ile arasında ilişki olduğu gösterilmiştir. NPY’ nin şizofreni hastalığını predikte etmedeki etkisi yeni çalışmalar için umut vaadeci olabilir. Ancak NPY düzeyleriyle işlevsellik ve içgörü ilişkisi tespit edilememiştir. NPY, şizofreni gibi hastalıkların tedavisinde ve işlevselliği arttırmada gelecekte terapötik keşif için değerli bir aday olabilir. Çalışmamızla bulguların kısıtlı olduğu bu alandaki literatüre katkıda bulunmayı hedefledik.

ANAHTAR KELİMELELER: Şizofreni, Sosyal İşlevsellik, İçgörü, NPY, Bilişsel İşlevler, Wisconsin Kart Eşleme Testi, İşitsel Sözel Öğrenme Testi, Stroop Testi, İz Sürme Testi, PSP, BCIS

SUMMARY

Relationship of Neuropeptide Y Levels with Insight and Functioning in Schizophrenia Patients

Objectives: The issue of functioning in psychiatry has become a prominent topic in recent years. The fact that psychiatric diseases, especially schizophrenia, are among the top five diseases that cause disability loss increases the importance of this issue. Increasing functionality in schizophrenia patients will enable them to be more active in social life, reduce their stigmatisation and contribute to the remission of the disease. In order to achieve this, it is first necessary to understand the mechanisms that cause loss of functionality. Neuropeptides have been the subject of investigation in the context of the aetiology of schizophrenia, with some studies demonstrating their effects. Given that neuropeptide Y is highly prevalent in the central nervous system and has been linked to behavioural and emotional effects, as well as stress resistance, it has been postulated that it may also influence social functioning and insight in schizophrenia patients. The objective of this study is to compare patients diagnosed with schizophrenia and healthy controls on measures of social functioning and insight, as well as to assess the relationship between neuropeptide Y levels and social functioning and insight.

Material and Method: The participants selected for the patient group in the study will be outpatients who applied to the Karadeniz Technical University (KTU) Faculty of Medicine Psychiatry Outpatient Clinic between July 2023 and October 2023. They will have been evaluated by at least one clinician with a clinical interview and diagnosed with schizophrenia according to the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5). The patients whose diagnosis of schizophrenia was confirmed according to DSM-5 by a second interview conducted by the research assistant conducting the study, who met the inclusion criteria and did not include the exclusion criteria, were in remission for at least three months and agreed to participate in the study. The study included 40 patients who applied to the KTU Faculty of Medicine Psychiatry Outpatient Clinic between July 2023 and October 2023. These patients were diagnosed with schizophrenia and were in remission. The study was completed with 40 patients. The control group comprised 40 healthy volunteers who were matched with the patient group in terms of age, gender and education level, who met the inclusion criteria and did not meet the exclusion criteria and who agreed to participate in the study. Once all participants had been informed about the study, they were asked to complete a sociodemographic and clinical data form. The Positive and Negative Symptom Scale (PANSS)

was employed to assess the patient groups. The Wisconsin Card Matching Test (WCST), the Auditory Verbal Learning Test (AVLT), the Stroop Test and the Trail Making Test (TMT) were employed to assess the cognitive functions of all participants. Blood samples were collected from all participants simultaneously from the matched patient and control groups between 08:00 and 12:00 on the same day of the cognitive tests. Serum NPY levels were then measured using an ELISA kit.

Results: In the evaluation of cognitive functions, the AVLT, instant memory, learning, recall after surprise, long-term memory, verbal learning curve, recall by recognising test sections, Stroop test section 1, section 2, section 3, section 4, section 5, total time in the patient group compared to the control group, Stroop section 5 number of corrections and Stroop Interference duration, WCST number of completed categories and failure to maintain set-up score total error sections, Trail Making Test section A duration, section B duration and section B duration minus section A duration demonstrated inferior performance. A significant relationship was observed between clinical insight and social functioning, but not with cognitive insight. Each increase in the G12 score was associated with a loss of 11.36 points in functioning, indicating that insight was as effective as 14.5% in impairment in functioning. A correlation was observed between social functioning and cognitive impairment in the patient group. The NPI levels were found to be lower in the patient group compared to the control group. The results of our study indicate that levels of NPY can be used to predict schizophrenia with 67.5% specificity and 67.5% sensitivity. It was demonstrated that NPY levels decreased with age in the patient group, whereas no such decline was observed in the control group. In the patient group, no correlation was observed between NPY levels and cognitive tests. In contrast, in the control group, a correlation was found between NPI levels and some score types of the Stroop Test and Auditory Verbal Learning Test. No correlation was observed between NPI levels and social functioning or insight.

Conclusion: The results of our study demonstrated that serum NPY levels were significantly lower in schizophrenia patients compared to the control group. Furthermore, there was a clear correlation between NPY levels and cognitive functions in the control group. The potential of NPY as a predictor of schizophrenia is an area that warrants further investigation. Nevertheless, the relationship between NPY levels and functionality and insight could not be determined. NPY may prove to be a valuable candidate for future therapeutic discovery in the treatment of diseases such as schizophrenia and in increasing functionality. The objective of

this study was to contribute to the existing body of literature in this field, which has been limited in its findings.

Key Words: Schizophrenia, Social Functioning, Insight, NPY, Cognitive Functions, Wisconsin Card Sorting Test, Auditory Verbal Learning Test, Stroop Test, Trail Making Test, PSP, BCIS



İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	
ÖZET.....	ii
SUMMARY	iv
İÇİNDEKİLER.....	vii
KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xv
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	6
2.1.Şizofreni.....	6
2.1.1.Tanım	6
2.1.2.Tarihçe	6
2.1.3.Epidemiyoloji.....	9
2.1.4.Etiyoloji.....	10
2.1.5. Patofizyoloji	16
2.1.8. Tedavi.....	30
2.2. Şizofreni ve İşlevsellik	32
2.3. Şizofreni ve İlgörü	33
2.4. Şizofreni ve Nöropeptid Y	36
3. GEREÇ VE YÖNTEM	39
3.1. Araştırmanın Evreni ve Örneklemi.....	39
3.1.1. Hasta Grubu İçin Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri	39
3.1.2. Hasta Grubu İçin Dışlama Kriterleri	40
3.1.3. Kontrol Grubu İçin Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri:	41
3.1.4. Kontrol Grubu İçin Çalışma Dışı Tutulma Kriterleri	41
3.2. Araştırmanın İzinleri ve Finansman	41
3.3. Klinik Değerlendirme ve Ölçek Uygulanması.....	42
3.3.1. Yarı Yapılandırılmış Veri Formu	42
3.3.2. Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (Positive and Negative Syndrome Scale; PANSS).....	42
3.3.3. Beck Bilişsel İlgörü Ölçeği (Beck Cognitive Insight Scale; BCIS, BBİÖ)	42
3.3.4. Bireysel ve Sosyal Performans Ölçeği (Personal and Social Performance Scale, PSP)	43
3.3.5. Nöropsikolojik Testler	43
3.3.6. Biyokimyasal Analizler	47
3.4. İstatistiksel Analiz	49

4.BULGULAR	50
4.1. Sosyodemografik Veriler	50
4.2. Klinik Veriler	53
4.3. Hastalıkla İlişkili Veriler	54
4.4. Nöropeptid Y Düzeylerine İlişkin Veriler	57
4.5. Bilişsel Testlerle İlişkili Veriler	57
4.5.1. Stroop Testi	57
4.5.2. İz Sürme Testi	58
4.5.3. Wisconsin Kart Eşleme Testi (WCST, WKET)	59
4.5.4. İşitsel Sözel Öğrenme Testi (AVLT)	60
4.6. Bilişsel Testler ile Ölçek Puanları Arasındaki İlişkiye Ait Veriler	62
4.6.1. Stroop Testi ile Ölçek Puanları Arasındaki İlişkiye Ait Veriler	62
4.6.2. WKET ile Ölçek Puanları Arasındaki İlişkiye Ait Veriler	63
4.6.3. İz Sürme Testi ile Ölçek Puanları Arasındaki İlişkiye Ait Veriler	64
4.6.4. İSÖT ile Ölçek Puanları Arasındaki İlişkiye Ait Veriler	65
4.7. NPY Düzeyleri, BBİÖ ve BSPÖ ile PANSS Puanları Arasındaki İlişkiye Ait Veriler	68
4.8. Sosyal İşlevsellik ve İçgörünün Prediktörlerine İlişkin Veriler	69
4.9. NPY ile İlişkili Veriler	71
4.9.1. NPY Düzeylerinin Sosyodemografik Verilerle İlişkisi	71
4.9.2. NPY Düzeylerinin Hastalık Verileriyle İlişkisi (Korelasyonu)	72
4.9.3. NPY Düzeylerinin Klinik Verilerle İlişkisi (Korelasyonu)	73
4.9.4. NPY Düzeylerinin Kullanılan İlaç Türleriyle İlişkisi	74
4.9.5. NPY Düzeylerinin Bilişsel Testlerle İlişkisi (Korelasyonu)	75
5.TARTIŞMA	81
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	98
7. Çalışmanın Güçlü Yönleri ve Sınırlılıkları	99
8.KAYNAKLAR	100
9.EKLER	122
EK 1. Gönüllü Hasta Olur Formu	122
EK 2. Yarı Yapılandırılmış Veri Formu	127
EK 3. Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği	128
EK 4. BECK BİLİŞSEL İÇGÖRÜ ÖLÇEĞİ	129
EK 5. KİŞİSEL VE SOSYAL PERFORMANS ÖLÇEĞİ	130
EK 6. STROOP TESTİ T-BAG FORMU	131
EK 7. İŞİTSEL SÖZEL ÖĞRENME TESTİ	132

KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ

AD	: Antidepresan
AKB	: Alkol Kullanım Bozukluğu
AP	: Antipsikotik
APB	: Amerikan Psikiyatri Birliği
AVLT	: Auditory Verbal Learning Test
BAP	: Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi
BBİÖ	: Beck Bilişsel İçgörü Ölçeği
BCIS	: Beck Cognitive Insight Scale
BOLD	: Blood-oxygen-level-dependent imaging
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
BSPÖ	: Bireysel ve Sosyal Performans Ölçeği
CA1	: Hipokampal cornu ammonis alt alanı 1
CACNA1C	: Calcium Voltage-Gated Channel Subunit Alpha1 C
CACNA1I	: Calcium Voltage-Gated Channel Subunit Alpha1 I
CACNB2	: Calcium Voltage-Gated Channel Auxiliary Subunit Beta 2
CNV	: Copy number variation (Kopya sayısı varyantları)
COMT	: Katekol-O-metil transferaz
CRH	: Corticotropin Releasing Hormone (Kortikotropin Salgılatıcı Hormon)
CW	: Colour Word

DA	: Dopamin
DAOA	: D-amino asid oksidaz aktivatör
DDD	: Duygudurum Dengeleyici
DISC1	: Disrupted in schizophrenia 1
DLPFK	: Dorsolateral Prefrontal Korteks
DREADD	: Designer Receptors Exclusively Activated by Designer Drugs
DRD2	: Dopamine Receptor D2 (Dopamin D2 Reseptörü)
DRD3	: Dopamine Receptor D3 (Dopamin D3 Reseptörü)
DSM	: The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı)
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
EKT	: Elektrokonvulsif Terapi
ELISA	: Enzyme Linked Immunosorbent Assay
fMRI	: Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme
DTNBP1	: Dystrobrevin binding protein 1
GABA	: Gama-aminobütirik asit
GRIA1	: Glutamate Ionotropic Receptor AMPA Type Subunit 1
GRIN2A	: Glutamate Ionotropic Receptor NMDA Type Subunit 2A
GRM3	: Glutamate Metabotropic Receptor 3
GWAS	: Genome-Wide Association (Genom Boyu İlişkilendirme)
5-HT	: 5-Hydroxytryptamine
5-HT1A	: 5-Hydroxytryptamine Receptor 1A
5-HT2A	: 5-Hydroxytryptamine Receptor 2A
5-HT2C	: 5-Hydroxytryptamine Receptor 2C

5-HT3	: 5-Hydroxytryptamine Receptor 3
5-HT6	: 5-Hydroxytryptamine Receptor 6
5-HT7	: 5-Hydroxytryptamine Receptor 7
HRP	: Horseradish Peroxidase
HTR2A	: 5-Hydroxytryptamine Receptor 2A gene
H2R	: Histamine receptor 2
ICD	: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (Hastalıkların Uluslararası Sınıflaması)
IDO	: İndolamin 2,3-dioksijenaz
IL	: İnterlökin
IL-1β	: İnterlökin 1 β
IL-6	: İnterlökin 6
ITAQ	: Insight and Treatment Attitudes Questionnaire (İçgörü ve Tedavi Tutumları Anketi)
İST	: İz Sürme Testi
İSÖT	: İşitsel Sözel Öğrenme Testi
KSV	: Kopya Sayısı Varyantları
KTÜ	: Karadeniz Teknik Üniversitesi
mPFC	: Medial Prefrontal Cortex
MSS	: Merkezi Sinir Sistemi
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
NE	: Norepinefrin
NMDA	: N-methyl-D-aspartate
NMDAR	: N-methyl-D-aspartate glutamate reseptörleri

NPY	: Nöropeptid Y
NRG1	: Neuregulin 1
OD	: Optical Density
OFK	: Orbitofrontal Korteks
PANSS	: Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (Positive and Negative Syndrome Scale)
PCP	: 1-(1-phenylcyclohexyl)piperidine)
PI	: Proactive Interference (İleriye bozucu etki)
PSP	: Personal and Social Performance Scale
RGS4	: Regulator of G protein signaling 4
RI	: Retroactive Interference (Geriye bozucu etki)
SD	: Schizophrenia Disorders (Şizofreni Spektrum Bozuklukları)
SiÖ	: Sosyal İşlevsellik Ölçeği
SIPD	: Substance-Induced Psychotic Disorders
SNP	: Single Nucleotide Polimorfizm
SRR	: Serine Racemase
SPSS	: Statistical Package for the Social Sciences
SS	: Standart Sapma
TMT	: Trail Making Test
TRN	: Talamik Retiküler Çekirdek
TSSB	: Travma Sonrası Stres Bozukluğu
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
VTa	: Ventral Tegmental Alan
WKET	: Wisconsin Kart Eşleme Testi

WCST : Wisconsin Card-Sorting Test

WHO : World Health Organization (Dünya Sağlık Örgütü)



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1 Sosyodemografik Verilere İlişkin Gruplar Arasındaki Karşılaştırmalar	52
Tablo 2 Klinik Verilere İlişkin Gruplar Arasındaki Karşılaştırmalar	53
Tablo 3 Hasta Grubunda Hastalığa İlişkin Verilerin Dağılımı	55
Tablo 4 Gruplar Arasında NPY Düzeylerinin Değerlendirmesi	57
Tablo 5 Gruplar Arasında Stroop Testi Sonuçlarına İlişkin Değerlendirmeler	57
Tablo 6 Gruplar Arasında İz Sürme Testi Sonuçlarına İlişkin Değerlendirmeler	59
Tablo 7 Gruplar Arasında WCST Sonuçlarına İlişkin Değerlendirmeler	59
Tablo 8 Gruplar Arasında AVLT Sonuçlarına İlişkin Değerlendirmeler	61
Tablo 9 Stroop Testi İle Ölçek Puanları Arasındaki İlişkinin (Korelasyonun) Değerlendirilmesi	63
Tablo 10 WKET İle Ölçek Puanları Arasındaki İlişkinin (Korelasyonun) Değerlendirilmesi	63
Tablo 11. İz Sürme Testi İle Ölçek Puanları Arasındaki İlişkinin (Korelasyonun) Değerlendirilmesi	65
Tablo 12. İSÖT İle Ölçek Puanları Arasındaki İlişkinin (Korelasyonun) Değerlendirilmesi	66
Tablo 13. NPY Düzeyleri, BİÖ, BİÖ ve PANSS Ölçek Puanları Arasındaki İlişkinin (Korelasyonun) Değerlendirilmesi	68
Tablo 14. Sosyal İşlevsellik İle İlişkili Olabileceği Öngörülen Faktörlerin Tek Değişkenli Doğrusal Regresyon Analizi	69
Tablo 15 İçgörü İle İlişkili Olabileceği Öngörülen Faktörlerin Tek Değişkenli Doğrusal Regresyon Analizi	70
Tablo 16. NPY Düzeylerinin Gruplara Arasında Sosyodemografik Verilerle İlişkisi	71
Tablo 17. NPY Düzeylerinin Hastalık Verileriyle İlişkisi (Korelasyonu)	72
Tablo 18. NPY Düzeylerinin Klinik Verilerle İlişkisi (Korelasyonu)	73
Tablo 19. NPY Düzeylerinin Kullanılan İlaç Türleriyle İlişkisi	75
Tablo 20. NPY Düzeylerinin Stroop Test Puanlarıyla İlişkisi (Korelasyonu)	76
Tablo 21. NPY Düzeylerinin TMT Puanlarıyla İlişkisi (Korelasyonu)	77
Tablo 22. NPY Düzeylerinin WCST Puanlarıyla İlişkisi (Korelasyonu)	78
Tablo 23. NPY Düzeylerinin AVLT Puanlarıyla İlişkisi (Korelasyonu)	79
Tablo 24. NPY Düzeylerinin ROC Analizi Sonuçları	81

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1 NPY ölçümünde kullanılan standart grafiği	49
Şekil 2 ROC Eğrisi	81



1.GİRİŞ VE AMAÇ

Şizofreni, dünya nüfusunun yaklaşık %1'ini etkileyen, yaşam boyu süren ciddi bir ruhsal bozukluktur. Hastalık pozitif, negatif ve bilişsel semptomlarla karakterizedir ve önemli işlevsel bozulmalara yol açabilir (1).

Şizofreni çeşitli psikopatolojilerle karakterize edilir; temel özellikler pozitif semptomlar (sanrılar ve halüsinasyonlar; gerçeklikle temasın kaybolduğu psikotik semptomlar olarak adlandırılır), negatif semptomlar (özellikle motivasyon bozukluğu, spontan konuşmada azalma ve sosyal geri çekilme) ve bilişsel bozukluktur (bir grup olarak şizofreni hastaları, çok çeşitli bilişsel işlevlerde kontrollerden daha kötü performans gösterir, ancak çok fazla bireysel değişkenlik vardır) (2).

Şizofreni için merkezi bir patofizyoloji mekanizması, tanısız nöropatoloji veya biyolojik belirteçler tanımlanmamıştır. Bununla birlikte, şizofreninin nöropatolojisini açıklamak için nörogelişimsel ve nörokimyasal hipotezler de dahil olmak üzere bir dizi farklı hipotez öne sürülmüştür (3).

Şizofreni hem yaygınlığı hem de genç yaşta ortaya çıkarak kişinin hayatında yol açtığı sorunlar açısından önemli bir halk sağlığı sorunudur. Dünya Sağlık Örgütü tarafından 1990 yılında yapılan ilk Global Hastalık Yüklü çalışmasında 15-44 yaş grubunda en fazla yetiyeitimine yol açan on hastalık arasında yer alır. Aynı çalışmanın 2010 yılındaki tekrarında da en fazla yetiyeitimine yol açan hastalık grubu olan ruhsal hastalıklar ve madde kullanım bozuklukları grubundaki hastalıklar arasında şizofreni yetiyeitimi ağırlığı (disability weight) açısından ilk sıradadır (4).

Şizofreni ile ilişkili heterojen risk faktörlerini yansıtmak üzere bunlar; gelişimsel, ilaç kaynaklı ve genetik olmak üzere 3 kategoride gruplandırılmıştır. Bu modellerin her biri çeşitli ancak üst üste binen patofizyoloji, endofenotipler, davranışsal anormallikler ve bilişsel bozukluklarla ilişkilidir (5).

Şizofreni öncelikle dopamin işlev bozukluğu ile ilişkilendirilmiş ve merkezi sinir sistemindeki dopamin yolunu hedef alan tedaviler geliştirilmiştir. Bununla birlikte, biriken kanıtlar şizofreninin temel patofizyolojisinin dopaminerjik, glutamaterjik, serotonerjik ve gama-aminobütirik asit (GABA) sinyalizasyonunda işlev bozukluğunu içerebileceğini göstermiştir; bu da çok çeşitli makro ve mikro devrelerin değişen işleyişi yoluyla bilişsel, davranışsal ve sosyal işlev bozukluğu olarak ortaya çıkan internöronların anormal işleyişine yol açabilir (6).

Nöropeptidler, sinaptik aktiviteyi modüle etmek için doğrudan veya dolaylı olarak işlev gören kısa amino asit dizileridir. Ek olarak, nöropeptidler birincil nörotransmitterler olarak da işlev görebilir (7). Nöropeptidler nöronların hücre gövdelerinde sentezlenir ve genellikle nöronal elektriksel uyarıdan sonra veziküllerde depolanır ve veziküllerden salınırlar. Buna ek olarak, beyinde yaygın olarak dağılırlar ve çoğunlukla dopamin, serotonin, glutamat veya GABA gibi monoaminerjik veya mono-asiderjik nörotransmitterlerle birlikte bulunurlar. Nöropeptidler, parakrin veya nöroendokrin tarzda spesifik reseptörlerine bağlanarak işlev görürler ve daha sonra onları daha küçük parçalara ayırabilen, farklı işlevlere sahip yeni peptitler oluşturabilen veya nöropeptidlerin eylemlerini sonlandırabilen enzimler (çoğunlukla peptidazlar) tarafından inaktive edilir veya dönüştürülürler (8).

Nöropeptidler, sinir sistemi boyunca önemli modülatör roller oynar, doğrudan etkileyiciler olarak veya diğer nöropeptid ve nörotransmitter sistemleriyle etkileşimli ortaklar olarak işlev görür. Öğrenme, hafıza ve duygularla ilgili limbik beyin alanları nöropeptidler açısından özellikle zengindir (9).

Nöropeptidlerin işlevi, hayvan modellerinde davranış değişiklikleri olarak makro ölçekte gözlemlenebilir. Bununla birlikte, moleküler ölçekte, belirli bir nöropeptidin işlevi, belirli bir post-translasyonel modifikasyon nedeniyle veya farklı bir hücre tipi veya dokudaki konumu nedeniyle tamamen farklılık gösterebilir. Nöropeptidlerin hayvan davranışlarının modülatörleri olarak rolünü destekleyen önemli miktarda prelinik ve klinik veri bulunmaktadır. İnsanlarda ve hayvan modellerinde yapılan çalışmalar şizofreni gibi psikiyatrik bozuklukların patofizyolojisinin nöropeptid sinyalizasyonundaki eksiklikleri içerebileceğini ve şizofreni ile oldukça ilgili olan mezostrial ve mezo kortikolimbik devrelerde bozulmuş dopaminerjik nörotransmisyonuna yol açabileceğini göstermektedir. Ayrıca, peptit ilaçlar olarak yeni tedavilerin geliştirilmesi için potansiyel hedefler ve çok çeşitli merkezi sinir sistemi bozukluklarını tedavi etmek için yenilikçi farmakolojik stratejiler olarak tanımlanmıştır. Dolayısıyla son yıllarda, şizofreni ve diğer merkezi sinir sistemi bozukluklarında nöropeptidlerin önemi, özellikle dopamin gibi klasik monoaminerjik nörotransmitterlerin sinyalizasyonunu modüle etme yetenekleri nedeniyle kabul edilmiştir (8).

Kümülatif kanıtlar, nöropeptitlerin şizofreni patofizyolojisinde rol oynadığını göstermektedir. Nöropeptid Y (NPY), domuz beyninden izole edilmiş ve daha sonra memeli

merkezi ve periferik sinir sistemlerinde yüksek konsantrasyonlarda bulunan ve geniş çapta dağılmış, yüksek düzeyde korunmuş 36-kalıntılı bir peptittir (10).

NPY, merkezi sinir sisteminde (MSS) ve sempatik ganglionlarda yaygın olarak ifade edilir. NPY immüno pozitif nöronlar ön beyin limbik yapılarında ve beyin sapında bol miktarda bulunur. NPY ekspresyonu kolesistokinin ve somatostatin ekspresyonunu geçerek amigdala, nükleus akumbens, çeşitli hipotalamik çekirdekler, korteks ve hipokampüste yüksek ekspresyon ile insan beyninde en bol bulunan nöropeptit haline gelir. İnsan beyin dokusunda NPY mRNA'sının incelenmesi, neokorteksin II. ve VI. katmanlarında, dentat girusun polimorfik katmanında, bazal ganglionlarda ve amigdalada bolluk olduğunu ortaya koymaktadır. Kemirgenlerde hipotalamus, amigdala, korteks, hipokampus, nükleus akumbens, periaqueductal gri, dorsal raphe nükleusu, ventral medulladaki A1-A3 noradrenerjik hücre grupları ve locus coeruleus'un NPY eksprese ettiği bildirilmiştir. Periferik olarak, NPY sempatik sinirlerde, adrenal bez sinir liflerinde ve adrenal kromaffin hücrelerinde eksprese edilir. Akciğer, idrar yolu, dalak, kan damarları ve üreme organları gibi ekstrasöral dokular da NPY eksprese eder (11).

NPYerjik sistem, örneğin gıda alımının düzenlenmesi, cinsel davranış, bilgi işleme, biliş, öğrenme ve hafıza, sempatik aktivite ve uyku düzenlemesinde önemli bir rol oynar. Depresyonun genetik ve çevresel hayvan modellerinde, travma sonrası stres bozukluğu (TSSB) hayvan modelinde, depresif hastalardan alınan BOS'ta ve depresif hastaların ölüm sonrası beyinlerinde seçilen beyin bölgelerinde NPY ekspresyonunun azaldığı bulunmuştur. Sonuç olarak, bozulmuş merkezi NPY sinyali depresyon, anksiyete, şizofreni, alkolizm ve TSSB patofizyolojisinde rol oynayabilir (10). Dahası, genetikten fizyolojiye kadar biriken veriler, NPY'yi insanlarda potansiyel bir 'strese dayanıklılık' faktörü olarak göstermektedir. NPY'nin insanlarda stresin davranışsal etkilerindeki rolü, askeri hayatta kalma eğitimi alan askerlerde aşırı sorgu stresinin ardından plazma NPY'yi ölçen çalışmalarla desteklenmektedir. Daha yüksek NPY'ye sahip bireyler 'strese dayanıklı' ve daha iyi performans puanlarına sahipken, daha düşük NPY disosiyasyon semptomlarıyla ilişkilidir. NPY ekspresyonunda ki bireyler arası varyasyonun insanlarda duygu ve stres dayanıklılığını kontrol ettiği bildirilmiştir. Haplotip odaklı NPY ekspresyon analizi, düşük NPY eksprese eden bireylerin amigdalada daha yüksek aktivite ve artan duygusal reaktivite gösterdiğini ortaya koymuştur. İlginç bir şekilde, NPY ekspresyonu sürekli kaygı ile ters orantılıdır. Dolayısıyla, düşük NPY seviyeleri insanlarda stres direncinin azalmasıyla ilişkili olabilir. NPY sisteminin, amigdala, stria terminalisin yatak çekirdeği ve beyin sapı gibi beyin

bölgelerinde kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH) ve norepinefrin (NE) gibi prostres vericilerinin aktivitesini kontrol ederek MSS aktivitesini azaltan fizyolojik bir ‘fren’ sistemi olarak çalıştığı gösterilmiştir (11).

Sosyal işlevsellik yaygın kullanımda olmasına rağmen, tanımı sınırlı bir fikir birliğine sahiptir. Bir kişinin fonksiyonlarını yerine getirme kapasitesi olarak tanımlanabilir ve bu anlamda hastaların nasıl yaşadığı, toplumda nasıl işlev gördüğü ve sosyal rolleri nasıl yerine getirdiği gibi yönleri içerir. Sosyal işlevsellik, şizofrenide sürekli olarak bildirilen temel bozukluklardan biridir. Çeşitli çalışmalar, zayıf sosyal işlevselliğin, şizofreni hastalarında daha kötü yaşam kalitesini öngördüğünü ve hastalığın seyrinde bozulmaya katkıda bulunduğunu göstermiştir. Bu çalışmalar, zayıf sosyal işlevsellik ile bozukluğun daha şiddetli semptomları arasında bir korelasyon olduğunu göstermektedir. Negatif ve bilişsel semptomlar, sosyal işlev bozukluğu ile en çok ilişkili klinik alanlardır. Ayrıca, pozitif semptomların gerilemesi daha iyi sosyal işlevsellik ile ilişkilidir. Affektif semptomların ortaya çıkması da sosyal işlevsellikle ilişkilidir, ancak bu durumda, diğer semptomlardan bağımsız olarak kötü işlevsel sonuca katkıda bulundukları gösterilmiştir (12).

Psikiyatride içgörü, hastanın ruhsal semptomlarının akıl hastalığının göstergesi olduğunu ve bu semptomların tedavi gerektirdiğini fark etme kapasitesi anlamına gelir. Artık bilişsel işlev bozukluğu ile ilişkili olduğu bilinmektedir ve tedaviye zayıf uyumu ve dolayısıyla hastanede zorunlu yatış ve tedaviyi öngörmektedir. Hastanın hastalığına karşı tutumunun bariz klinik sonuçları vardır ve içgörü, hastanın, hastalığının yaşamı üzerindeki etkisine ilişkin farkındalığını ve onun getirdiği değişikliklere uyum sağlama kapasitesini değerlendirmeye çalışır. Bir işlev olarak, oldukça karmaşıktır ve bireyin kendi benliği ve benlik dışı değerlendirmesi ve bunların ilişkisi ile ilgilidir .Klinik pratikte sadece hastanın hastalığın farkında olması ve reçete edilen tedaviye uyumu gibi belirli hususlara önem verilir. Hastanın ve başkalarının hastalığına ilişkin görüşleri arasındaki uyumsuzluk genellikle tedavide zorluklara yol açtığından, içgörü değerlendirmesi psikozda daha fazla önem kazanır. Psikotik bozukluğu olanların büyük çoğunluğunun zayıf içgörüsü olduğu bir çok çalışmada bildirilmiştir (Amador 1991), (WHO 1973). WHO’nun 1973’te şizofreni ile ilgili gerçekleştirdiği uluslararası bir araştırmada psikotik hastaların %97’sinin içgörüsünün olmadığı bildirilmiştir. DSM-IV şizofrenide içgörü konusundan şöyle söz eder: “Şizofreni hastalarının çoğu psikotik bir hastalıkları olduğu gerçeğine karşı zayıf bir içgörüyeye sahiptirler.” Zayıf içgörü düzeyi olan hastaların pozitif, negatif ve genel psikopatoloji belirtilerinin daha ağır şiddette olduğu gösterilmiştir. Zayıf içgörünün,

kadınlarda daha fazla olduğu, zayıf işlevsellik, kronik gidiş, düşük ve yüksek depresyon düzeyleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (13).

Psikiyatride işlevsellik son yıllarda ön plana çıkan bir konu olmuştur. Psikiyatrik hastalıkların özellikle de Şizofreni yetiyitimi kaybına neden olan ilk 5 hastalık içerisinde yer alması, bu konunun önemini arttırmaktadır. Şizofreni hastalarında işlevselliği arttırmak onların sosyal hayatta daha etkin olmalarını sağlayıp hem damgalanmalarını azaltacak hemde hastalığın remisyona girmesine katkıda bulunacaktır. Bunun sağlanması için de öncelikle işlevsellik kaybına neden olan mekanizmaların anlaşılması gerekmektedir. Nöropeptidler Şizofreni etyolojisinde araştırılmış ve etkileri bazı çalışmalarla gösterilmiştir. Hem Nöropeptid Y'nin merkezi sinir sisteminde çok yaygın bulunması ve davranışsal ve duygusal etkilerinin bulunması, aynı zamanda strese dayanıklılık etmeni olarak kabul edilmesi nedeniyle şizofreni hastalarında sosyal işlevsellik ve içgörü ile ilişkisi üzerine de etkisi olabileceğini düşündürmüştür. Şizofreni tanılı hastalar ve sağlıklı kontrollerin karşılaştırılacağı bu çalışmada şizofreni tanısı olan erişkin hastalarda sosyal işlevsellik ve içgörünün ölçekler ile ve bilişsel işlevlerin nöropsikolojik testler ile değerlendirilerek Nöropeptid Y düzeylerinin sosyal işlevsellik ve içgörü ile ilişkisinin tespit edilmesi amaçlanmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.Şizofreni

2.1.1.Tanım

Şizofreni, ruhsal durumun hemen tüm alanlarında belirti ve bulgular gösteren, genellikle gençlik yıllarında başlayan, gidiş ve sonlanışı hastadan hastaya ve süreç içinde değişen, henüz etiyolojisi tam olarak bilinmeyen ve önemli ölçüde yeti yitimine yol açan bir toplum sağlığı sorunudur (14).

Şizofreni klinik olarak; karakteristik düşünce ve algı bozuklukları, motor anomaliler, bilişsel bozulmalar, avolüsyon ve apati, kısıtlanmış duygusal dışa vurum ve iletişimde güçlükleri kapsayan bulgu ve belirtiler kümesi ile kendisini göstermektedir. Olağan işlevlerde aşırılık ya da çarpıklık olarak bilinen pozitif belirtiler; sanrı, halüsinasyon, konuşmada bozukluk ve davranış problemlerini içermektedir. Olağan işlevlerin azalması ya da yitimi şeklinde tanımlanan negatif belirtiler ise; duygusal tepkilerde azalma, aloji, avolüsyon, toplumsal geri çekilme şeklinde kendini göstermektedir (15).

2.1.2.Tarihçe

Şizofreni çok eski dönemlerden beri bilinen bir tablo olmuştur. M.Ö. 1400 yıllarından kalmış Hint Veda yazılı metinlerinde, eski çağlara ait Çince yapıtlarda, Tevrat ve Talmut'ta, eski Yunan mitoloji metinlerinde de şizofrenide rastlanılan davranışlara değinildiği bilinmektedir. M.S. birinci yüzyılda Kapadokyalı hekim Arateus'un ve M.S. ikinci yüzyılda hekim Soranus'un yazılarında bugün şizofreni olarak tanı koyulabilecek belirli olgular net bir ifade ile belirtilmiştir (14).

Şizofreninin tanı, tedavi ve araştırma süreçleriyle alakalı öncü adımların on sekizinci yüzyılda atılmaya başlandığı söylenebilir. Bu yıllar, Fransa'da Philippe Pinel'in 1793'de ruh hastalarının zincirlerini çözerek modern psikiyatrinin başlangıcını oluşturduğu sürece eşlik eden yıllardır. Fransız ruh hekimi Dominique Esquirol, "halüsinasyon" terimini ilk kez kullanmış, "monomani" kavramını ortaya atmış ve 1838'de yayımladığı "Mental maladies: a treatise on insanity" kitabında bu konuları tartışmıştır (14).

Morel, 1856'da yayımladığı "Traite des maladies mentales" adlı kitabında "Démence precoce" terimini ilk kullanan hekim olmuştur. 1871'de, Ewald Hecker, "hebephrenie" sözcüğünü kullanarak klinik tabloyu gençlik çağı ile ilişkilendirmiştir. Aynı yıl Laseque kötülük görme sanrılarını (delire de persecutions), 1874'de ise Karl Kahlbaum "katatoni"yi

tanımlamıştır.(14) Emil Kraepelin (1856 - 1926) ilk olarak ayrı psikotik durumları tanımlamıştır. Sifilitik delilik gibi organik psikozları dışarıda bırakarak, iki ana birincil delilik modeli tanımlamıştır: Manik depresif psikoz ve dementia praecox (erken bunama). Bunları ayırmak için uzun vadeli prognoz ve hastalık seyrini temel özellikler olarak kullanmıştır (16). Şizofreni için kullandığı orijinal terim olan dementia praecox, bu hastaların hastalıklarını nispeten erken yaşta (praecox) geliştirdiklerine dair gözlemlerine dayanıyordu ve kronik ve kötüleşen bir seyir (demans) göstermesi muhtemeldi (17).

1911 yılında şizofreni terimi, hastalığın bugün bilindiği şekliyle, Eugen Bleuler (1857-1959) tarafından ortaya atılmıştır. Bleuler, hastalığın temeli olarak gördüğü psişik işlevlerdeki "bölünmeyi" ifade etmek için bu ismi önermiştir. Kraepelin gibi hastalığın seyriyle daha az ilgilenmiş ve hastalık sürecinin altında yatan psikolojik mekanizmaların anlaşılmasıyla daha çok ilgilenmiştir. Onun hastalık tanımı birincil ve ikincil semptomları içeriyordu. Dört birincil semptomu (dört A semptomu) anormal çağrışımlar, otistik davranış ve düşünce, anormal duygulanım ve ambivalans idi. Bleuler, düşünce süreçleri ile düşünce, duygu ve davranış arasındaki ilişkinin kaybolmasını hastalığın ayırt edici özelliği olarak kabul etmiştir. Bleuler'in fikirleri yaygın bir kabul görmüş ve nesiller boyu psikiyatristlere onun temel semptomlarının (dört A semptomu) önemi öğretilmiştir (16, 17).

Kurt Schneider (1887-1967) düşünce bozuklukları sınıflandırmasında, hastalığın en karakteristik özelliği olan bir grup şizofreni belirtisini tanımlayarak şizofreni tanısını daha güvenilir hale getirmeye çalışmıştır. Birinci derece semptomlar olarak adlandırdığı semptomlar arasında çeşitli halüsinasyon biçimleri, düşünce geri çekilmesi, düşünce sokulması, düşünce yayınlanması, sanrısız algılar ve duygu ve eylemlerin dış etkenler tarafından yapılmış veya etkilenmiş olarak deneyimlenmesi yer almaktadır. Zehirlenme, beyin hasarı veya açık bir duygusal hastalığın yokluğunda bu belirtilerden birinin varlığı bazen şizofreni tanısı koymak için yeterli kabul edilmiştir (16).

Daha sonra, birinci dereceden veya spesifik psikotik semptomları vurgulayan Alman psikiyatrist Kurt Schneider'in fikirleri, şizofreni kavramını nispeten şiddetli bir psikotik bozukluk olarak yeniden şekillendirmeye yardımcı olarak Kraepelin'in orijinal fikirlerine geri getirdi. DSM-5, Kurt Schneider tarafından önemli görülen seyir, özgül sanrılar ve halüsinasyonlara Kraepelinci vurgusu ve Bleuler'in temel semptomlarının öneminin kabulü ile çeşitli bakış açılarının bir araya gelişini temsil etmektedir (17).

Şizofreni için açık tanı ölçütü geliştirme girişimleri kaynağını buraya kadar ele aldığımız birikimlerden almış olup, daha sonra bu alanda en önemli katkıyı sağlayan çabalar, Washington Üniversitesi Psikiyatri Araştırma Grubunun 1972’de yayımladıkları Feighner Tanı Ölçütleri olarak bilinen çalışma ve Dünya Sağlık Örgütü’nün(DSÖ) önderliğinde “Uluslararası Şizofreni Pilot Çalışması” adı altında 1973 yılında gerçekleştirilen araştırmadan gelmiştir (18).

DSÖ, ruhsal hastalıklara ilk kez 1948’de yayımlanan “Uluslararası Hastalık, Yaralanma ve Ölüm Nedenleri El Kitabı” nda yer vermiş ve bu başlık altında psikotik bozukluklar da değerlendirilmiştir. Örgüt, 1960’lardan itibaren daha aktif olarak sürdürdüğü çalışmaları sonucunda 1975’te Ruhsal ve Davranışsal Bozukluklar Sınıflandırması-9 (ICD-9) ve son olarak 1992’de Ruhsal ve Davranışsal Bozukluklar sınıflandırması-10 (ICD-10) tanı kılavuzlarını yayımlamıştır. ICD-10’da şizofreni ile ilgili konular şizofreni, şizotipal ve sanrılı bozukluklar başlığı altında ele alınmıştır.(18) Haziran 2018’de yayınlanan ve Mayıs 2019’da tüm DSÖ üyeleri tarafından resmi olarak onaylanan ICD-11’de bu konulara şizofreni spektrumu ve diğer birincil psikotik bozukluklar başlığı altında yer verildi (19).

Amerikan Psikiyatri Birliği (APB) tarafından 1952’de yayımlanan DSM-I sınıflandırmasında şizofreni, şizofrenik reaksiyonlar olarak tanımlanmıştır. 1968’de yayımlanan DSM-II’de şizofrenik reaksiyon terimi bırakılmış, şizofrenik bozukluklar içinde “latent şizofreni” kavramına da yer verilmiştir. DSM-III (1980) tanı ölçütleri, şizofreni tanısı koyabilmek için Schneiderien belirtilerin olduğu bir akut dönemin bulunması, organik etkenlerin ve duygudurum bozukluklarının dışlanması, belirtilerin zeka geriliğinden dolayı olmaması, hastalığın 45 yaşından sonra başlamaması ve altı aylık süre koşullarını getirmiştir. 1987’de yayımlanan DSM-III-R’de şizofreni tanı ölçütlerinde 45 yaşından önce başlaması ve zeka geriliğinden dolayı olmama koşulları kaldırılmıştır. 1994’de yayımlanan ve 2000 yılında revize edilen DSM-IV’de şizofreni ile ilgili tanımlar şizofreni ve diğer psikotik bozukluklar başlığı altında sınıflandırılmıştır (18).

DSM ve ICD tanı sistemlerinin günümüzde kullanılan son basımları, şizofreninin tanı ölçütleri konusunda büyük ölçüde uyumlu gibi görünmektedir. Her iki sistemde de şizofreni tanısı koymak daraltılmıştır. 2013 yılında yayımlanan DSM-5’de, “Şizofreni Spektrumu ve Diğer Psikotik Bozukluklar üst başlığı kullanılmış, geleneksel alttipler ve tanı koymada bizar sanrılara ve Schneiderian belirtilere verilen önem kaldırılmıştır (18).

2.1.3.Epidemiyoloji

Şizofreni, çoğu klinisyenin uygulamaları sırasında düzenli olarak karşılaşacağı; yaşam boyu yaklaşık %1'lik bir yaygınlığa sahip, yaygın, ciddi bir ruh sağlığı bozukluğudur ve Amerika Birleşik Devletleri'nde yıllık 150 milyar dolardan fazla olduğu tahmin edilen maliyetlerle büyük bir sağlık yükü oluşturmaktadır (20). Dünya nüfusunun yaklaşık %1'ini etkileyen bu hastalık, global yetiyitiminin de ilk 10 nedeni arasında yer almaktadır (21). Şizofreni spektrum bozuklukları (SD) dünya çapında 21 milyondan fazla kişiyi etkilemektedir; her 1000 kişiden yaklaşık yedisinin yaşamları boyunca SD geliştireceği ve semptomların genellikle ikinci veya üçüncü on yılda başlayacağı tahmin edilmektedir (22).

On yıllar boyunca şizofreni insidansının coğrafya ve zaman diliminden bağımsız olarak tutarlı olduğu düşünülmüştür. Ancak, çeşitli sistematik incelemeler şizofreni insidans oranlarının bölgeler arasında 100.000 kişide 8 ila 43 arasında değişen yüksek değişkenlik gösterdiğini ortaya koymuştur. Şizofreni yaygınlığı ile ilgili çalışmalar arasında da yüksek bir tutarsızlık söz konusudur ve 13 kata varan farklılıklar bildirilmiştir (100.000'de 0,12 ila 1,6) (22). Yaşam boyu hastalanma riski ise %0,7 olarak bildirilmiştir (23).

Türkiye'de yapılan kesitsel epidemiyolojik araştırmalarda tespit edilen şizofreni yaygınlıklarının ortalaması 8,9/1000 kişidir (24). İzmir şehir merkezinde ise şizofreni yaşam boyu yaygınlığı 7,4/1000 kişi olarak tespit edilmiştir (25). Sinop ilinde tanımlı bir alandaki sağlık kayıtlarına bağlı olarak ise şizofreni yaygınlığı 1000'de 3,6 kişi olarak raporlanmıştır (26). Bu oranlar göz önüne alınırsa Türkiye'de yaklaşık olarak 480.000 şizofreni tanısı olan kişinin mevcut olduğu söylenebilir (18).

Son birkaç on yılda, biriken kanıtlar şizofreninin dağılımının ve hastalık seyrinin cinsiyetler arasında önemli ölçüde farklılık gösterdiğini, klinik ve psikososyal yönlerinde cinsiyet farklılıklarının yaygın olduğu bildirilmiştir(21, 27).Şizofreni, erkeklerde kadınlara göre 1.4 kat daha sık görülür ancak daha yaşlı başlangıçta kadınlar baskındır ve prevalans farklılıkları daha küçük görünmektedir(28, 29). Kadınlarla karşılaştırıldığında, erkekler daha erken yaşta başlama, daha kötü premorbid işlevsellik, daha şiddetli negatif semptomlar ve daha yüksek alkol ve madde kullanımı sıklığına sahiptir. Ayrıca, erkekler künt bir duygulanım sergileme ve sosyal geri çekilmede daha belirgin etkiler gösterir. Bazı kanıtlar erkek şizofreni hastalarının kadın meslektaşlarına göre daha fazla bellek bozukluğuna sahip olduğunu gösterse de, bilişsel bozukluktaki farklılıklar nispeten daha az iyi tanımlanmıştır. Buna karşın dil, görsel-uzamsal ve dikkat alanlarındaki performans kabaca aynı görünmektedir (21).

2.1.4.Etiyoloji

Yüzyılı aşkın süreden beri çok sayıda araştırmaya konu olan şizofrenin etiyolojisi henüz kesin olarak aydınlatılamamıştır. Şizofreni, beynin bir gelişim bozukluğu olarak kabul edilmekle birlikte, bu yatkınlığın hastalıkla sonuçlanması diğer etkenlerin de varlığıyla olmaktadır (4). Şizofreninin nedenleri, çok sayıda potansiyel risk ve koruyucu faktörle birlikte karmaşık ve heterojendir. Geniş bir literatür genetik ve çevresel risk faktörlerine ve bunların etkileşimlerine işaret etmektedir (30).

Artık birçok klinisyen ve araştırmacı arasında, şizofreninin en iyi şekilde kansere benzer bir 'çoklu vuruş' hastalığı olarak kavramsallaştırıldığı konusunda bir fikir birliği vardır. Bireyler genetik bir yatkınlık taşıyabilir, ancak diğer faktörler de araya girmedeği sürece bu kırılganlık 'serbest bırakılmaz'. Bu faktörlerin çoğu, DNA'da kodlanmadıkları ve potansiyel olarak mutasyon üretebilecekleri veya gen ifadesini etkileyebilecekleri anlamında çevresel olarak kabul edilse de, çoğunluğu psikolojik olmaktan ziyade biyolojiktir ve doğum yaralanmaları veya beslenme gibi faktörleri içerir. Şizofreninin nörobiyolojisine ilişkin mevcut çalışmalar, genetik, anatomi (öncelikle yapısal nörogörüntüleme yoluyla), işlevsel devre (işlevsel nörogörüntüleme yoluyla), nöropatoloji, elektrofizyoloji, nörokimya ve nörofarmakoloji ve nörogelişim dahil olmak üzere çok sayıda faktörü incelemektedir (17).

Son olarak, neden (etioloji) ve mekanizma (patofizyoloji) arasında bir ayırım yapılması gerekmektedir. Bu nedenle, nedensel faktörleri tartışırken, inflamasyon, oksidatif stres, beyin devrelerindeki değişiklikler veya nörokimya gibi patogeneze yollarına girmiyoruz. Bu konular patofizyoloji başlığı altında ele alınacaktır (30).

2.1.4.1. Genetik Faktörler

Şizofreni, heterojen poligenik bir psikiyatrik bozukluktur (31). Şizofreniye genetik bir katkının olduğuna dair kanıtlar aile çalışmaları, ikiz çalışmaları, evlat edinme çalışmaları ve moleküler genetik tekniklere dayanmaktadır. Bireysel aile çalışmalarının özetleri, şizofreni hastalarının kardeşlerinin şizofreni geliştirme riskinin yaklaşık %10 olduğunu, şizofreni hastası bir ebeveyne sahip çocukların riskinin ise %5-6 olduğunu göstermiştir. Aile üyelerinin şizofreni geliştirme riski, iki veya daha fazla aile üyesinde hastalık olduğunda belirgin şekilde artar. Bir kardeşi ve bir ebeveyni şizofreni hastası olan kişilerde şizofreni gelişme riski %17, iki şizofreni hastası ebeveyni olan çocuklarda ise %46'dır. İkiz çalışmaları, tek yumurta ikizlerinde ortalama %46'lık yüksek uyum oranları gösterirken, tek yumurta ikizi olmayanlarda bu oran %14'tür (17).

Çoğu çocuk, biyolojik ebeveynlerinden genetik özelliklerinin yanı sıra erken dönem yetiştirilme ortamını da miras alır. Evlat edinme çalışmaları, şizofreni geçmişi olmayan aileler tarafından doğumda evlat edinilen şizofreni adaylarının çocuklarını inceleyerek ve doğumda evlat edinilen şizofreni olmayan adayların çocuklarını karşılaştırarak bu konuyu ele almaktadır. Bu çalışmaların temel önermesi, genetik riski paylaşan ancak aile çevresini paylaşmayan bireylerin, aile çevresini paylaşan ancak genetik riski paylaşmayan bireylere kıyasla daha yüksek risk göstereceğidir. Varsayım, eğer bir bozukluğun genetik bir bileşeni varsa, o zaman biyolojik ebeveynlerin ve onların evlat edinilmiş çocuklarının şizofreni için daha yüksek risk göstermesi gerektiğidir. Birçok evlat edinme çalışması, şizofreni probandlarının evlat edinilmiş çocuklarında önemli ölçüde daha fazla şizofreni görüldüğü gibi, şizofreni hastası ebeveynlerin çocuklarının hastalık için önemli ölçüde artmış riske sahip olduğunu göstermiştir. Evlat edinme, bu genetik ve yetiştirme etkilerini birbirinden ayırmak için bir fırsat sunmaktadır. Evlat edinme çalışmaları, şizofreni olan indeks vaka evlatlıkların biyolojik akrabalarında şizofreni riskinin, zihinsel olarak sağlıklı kontrol evlatlıkların biyolojik akrabalarına göre daha fazla olduğunu göstermektedir (16, 17, 30).

Şizofreninin genetik temellerini moleküler düzeyde aydınlatmaya yönelik çalışmalar devam etmektedir. Araştırmacılar birkaç farklı gen bölgesine işaret etmişlerdir, ancak henüz hiçbirisi kesin olarak ortaya çıkmamıştır. Birçok temel sorunun (teşhis, prognostik, tedavi seçenekleri) çözümüne yönelik etkileri nedeniyle, bu şizofreni araştırmalarının merkezi konularından biridir ve muhtemelen bir süre daha öyle kalacaktır (17).

Şizofreni %60-80 kalıtımsallığa sahiptir ve bunun büyük bir kısmı ortak risk alellerine atfedilebilir (32). Şizofreninin insan genetiği üç genetik ilişki sınıfına ayrılır. Bunlar; GWAS (yaygın varyantlar), CNV (kopya sayısı varyantları) ve ekzom dizileme (protein kesen varyantlar) çalışmalarından elde edilen genetik ilişkilerdir. En son GWAS (genome-wide association) analizi (~77,000 vaka ve ~240,000 kontrol) 287 genomik lokus tanımlamış ve ~120 geni şizofreni ile ilişkinin olası itici gücü olarak göstermiştir (31). Bugüne değin, sekiz bağlantı bölgesi umut vaat edici aday genleri belirlemiştir: 6q21 – q22, 6p24 – p22, 22q12 – q13, 8p22 – p21 ve 13q14 – q32. Ancak bu sonuçlar bağlantı çalışmalarının komplike olması ve bağlantı çalışmasında bu aday genler adına replikasyon tanımının belirsiz kalması nedeniyle tartışmalıdır (33). Aday literatürden en çok tartışılan genler; DRD2, NRG1, RGS4, COMT, DTNBP1, HTR2A, DAOA, DISC1, DRD3 tür (17).

Şizofreninin etiyolojisi ve tedavisine ilişkin başlıca hipotezlerle ilgili kayda değer ilişkiler arasında DRD2 (tüm etkili antipsikotik ilaçların hedefi) ve glutamaterjik

nörotransmisyon ve sinaptik plastisite ile ilgili çoklu genler (örneğin GRM3, GRIN2A, SRR, GRIA1) yer almaktadır. Buna ek olarak, voltaj kapılı kalsiyum kanalı alt birimlerini kodlayan CACNA1C, CACNB2 ve CACNA1I'deki ilişkiler, bu protein ailesinin üyelerini şizofreni ve diğer psikiyatrik bozukluklara dahil eden önceki bulguları genişletmektedir. Kalsiyum kanallarını kodlayan genler ve glutamaterjik nörotransmisyon ve sinaptik plastisiteye dahil olan proteinler, nadir genetik varyasyon çalışmaları tarafından bağımsız olarak şizofreniye dahil edilmiştir, bu da yaygın ve nadir genetik varyasyon çalışmaları arasında geniş bir işlevsel düzeyde yakınsama olduğunu göstermektedir (34).

2.1.4.2. Çevresel Faktörler

Şizofreninin nörobiyolojisinin araştırılmasında çevresel risk faktörleri nispeten göz ardı edilmiştir. Son birkaç on yılda yapılan araştırmalar, genetik faktörlerin şizofreninin başlangıcıyla ilişkili tüm değişkenlikleri açıklamadığını göstermektedir. Şizofreni yüksek oranda genetik olmasına rağmen, genetik faktörlerin katkısı, ilgili genetik faktörün türüne bağlı olarak önemli ölçüde değişmektedir. Örneğin, tek nükleotid polimorfizmleri (SNP'ler) gibi yaygın varyantlar varyansın %4-%9'una katkıda bulunurken, nadir KSV'ları varyansın %30'una kadar katkıda bulunabilir. Genlerinin %100' ünü paylaşan monozigot ikizleri arasında bile şizofreni riski yaklaşık %40-%50'dir. Bu veriler, etiyolojik varyansın önemli bir kısmının genetik faktörler tarafından açıklanmadığını ve şizofreninin çoklu genetik ve çevresel faktörler arasındaki etkileşimin bir sonucu olduğunu göstermektedir (30).

Bir dizi çevresel faktör istatistiksel olarak şizofreni başlangıcı için artmış riskle ilişkilidir. Ancak ilişkiye dair kanıtlar nedensellik anlamına gelmez. Nedenselliğe ilişkin kararlar tümdengelimsel yargılar gerektirir. Bu çevresel risk faktörleri; erken gelişim döneminde etkili olan risk faktörleri ve çocukluk ve ergenlik döneminde etkili olan risk faktörleri olarak ikiye ayrılabilir (16).

2.1.4.2.1. Erken Gelişim Döneminde Etkili Olan Risk Faktörleri

Bunlar; İleri baba yaşı, doğum mevsimi, gebelik ve doğum komplikasyonları ve diğer varsayılan doğum öncesi risk faktörleridir (16).

İleri baba Yaşı: Otizm, bipolar bozukluklar ve pediatrik lösemi de dahil olmak üzere çeşitli hastalıklar gibi şizofreni de ileri baba yaşıyla ilişkilendirilmiştir. İsveçli 754.330 kişiyi kapsayan bir kohort çalışmasında, şizofreni hastası bir çocuğa sahip olma olasılığının, annenin gebe kalma zamanındaki baba yaşının her on yılı için 1,47 kat arttığı gösterilmiştir (35). Miller ve arkadaşları 12 ayrı kohort ve vaka-kontrol çalışmasının meta-analizini gerçekleştirmiştir. Babanın referans yaşı olan 25-29 yaş ile karşılaştırıldığında, 30 yaşından büyük babalardan doğan çocuklarda şizofreni görülme olasılığının arttığını bulmuşlardır (36).

Frans ve arkadaşları, büyükanne ve büyükbabaların yaşının torunlarının şizofreni geliştirme olasılığını etkileyip etkilemediğini incelemek istemişler. Ülke çapında kayıt tabanlı bir kohort çalışmasından 120.758 kişiyi araştırmışlar. Çok yaşlı bir büyükanneye sahip olmanın torunda şizofreni olasılığını artırdığı, ancak çok yaşlı bir büyükbabaya sahip olmanın artırmadığı gösterilmiştir. Sperimde de novo mutasyonların birikmesinin, baba yaşı ile şizofreni arasındaki korelasyonun birincil nedeni olduğu öne sürülmüştür (37-40).

Doğum Mevsimi: Şizofreni geliştiren hastalarda doğum mevsimselliği kapsamlı bir şekilde araştırılmış ve bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır (41, 42). Yayınlanmış epidemiyolojik çalışmalar, kış ve erken bahar aylarında doğmanın şizofreni gelişimine katkıda bulunabileceği sonucuna varmıştır. Özellikle, Ocak ve Nisan ayları en yüksek şizofreni doğum oranlarına sahiptir ve bu aylarda %5-8 daha fazla doğum gerçekleşmektedir (43, 44). Tersine, şizofreni geliştiren kişilerin ilkbaharın sonlarında ve yaz aylarında doğmuş olma olasılığı daha düşüktür. Önceki bir metaanaliz çalışması da enlem ile doğum mevsimi arasında pozitif bir korelasyon olduğunu ve yüksek enlem bölgelerinde daha büyük bir etki gözlemlendiğini göstermiştir (45).

Gebelik ve Doğum Komplikasyonları: Obstetrik komplikasyonlar, şizofreni için en çok çalışılan çevresel risk faktörlerinden biridir (46-50). Hamilelik ve doğum komplikasyonları ile şizofreni gelişimi arasında bir ilişki olduğunu gösteren çok sayıda yayınlanmış çalışma vardır. Literatür, gebelik ve doğum komplikasyonlarının daha sonra şizofreni gelişme riski üzerinde küçük bir etkiye sahip olabileceğini göstermektedir. Gebelik ve doğum komplikasyonları terimi çok çeşitli doğum öncesi ve perinatal olayları kapsamaktadır. Araştırmacılar önemli tahminlere sahip üç ana obstetrik komplikasyon kategorisi bulmuştur: (1) anormal fetal büyüme ve gelişme: Düşük doğum ağırlığı, konjenital malformasyonlar ve küçük baş çevresi; (2) gebelik komplikasyonları: Kanama, preeklampsi, diyabet ve rhesus uyuşmazlığı; ve (3) doğum komplikasyonları: Asfiksi, uterin

atoni ve acil sezaryen. Bunlar birlikte ele alındığında, hipoksi riskinde artışa işaret ediyor gibi görünmektedir (16).

Bu komplikasyonların yol açtığı hipoksi, beyin anormalliklerine yol açma riskini artırmakta bu da şizofrenide gözlenen işlevsiz nöral ağlarda rol oynadığı varsayılmaktadır. Bu anormallikler, gri madde hacminde azalma ve anormal beyin-ventrikül oranlarından limbik bölgelerde hacim azalmasına kadar uzanmaktadır - ki bunlar şizofrenide yaygın olarak gözlenenlerle ilişkilidir. Bununla birlikte, nörogörüntüleme çalışmalarından elde edilen mevcut kanıtlar, obstetrik komplikasyonların şizofreni için bağımsız bir risk faktörü olarak belirlenmesiyle ilgili olarak yetersiz kalmaktadır (46, 51).

Bu bulgular muhtemelen ebeveyndeki şizofreniye atfedilen genetik sorumluluğun, obstetrik komplikasyonlarla ilişkili sosyal sıkıntı olasılığını artırdığı bir gen-çevre korelasyonunu yansıtmaktadır (16).

Diğer Varsayılan Doğum Öncesi Risk Faktörleri: Ekolojik çalışmalardan elde edilen yeni kanıtlar, bir dizi başka doğum öncesi faktörün daha sonra şizofreni gelişimi ile zayıf bir ilişkisi olabileceğini düşündürmektedir. Bir dizi çalışma, gebeliklerinin ikinci üç ayında 1957 influenza pandemisine maruz kalan kişilerde daha yüksek şizofreni oranları bulmuştur. Bu tam olarak tekrarlanmış bir bulgu değildir ve tartışmalı olmaya devam etmektedir. New York'ta yapılan bir çalışmada, serolojik olarak doğrulanmış doğum öncesi rubella maruziyeti olan kişilerde şizofreni riskinin yüzde 10 ila 20 arttığı tespit edilirken, diğer çalışmalar toksoplazmoz, poliovirüs ve diğer yaygın solunum yolu enfeksiyonlarına doğum öncesi maruziyetin söz konusu olduğunu göstermiştir. Bu etkinin kısmen enfeksiyona karşı bağışıklık reaksiyonuna aracılık eden sitokin ve kemokinlerden kaynaklanabileceği öne sürülmüştür (16, 52).

Rhesus uyuşmazlığının şizofreni gelişme riskini artırdığına dair bazı kanıtlar vardır; bu, hiperbilirubineminin gelişmekte olan beyin üzerindeki doğrudan toksik etkisinden ziyade anne-fetal genotip uyuşmazlığı etkileri yoluyla olabilir (16).

Hamilelik sırasında eşin ölümü veya doğal afet ya da askeri işgal gibi önemli düzeyde stres yaşamış annelerin çocuklarında şizofreni oranları daha yüksek olabilir. Hamilelikte beslenme yetersizliği de çocuklarda şizofreni riskini artırabilir. Erken gebelik döneminde Hollanda kıtlığına maruz kalan annelerin çocuklarında şizofreni oranlarında iki kat artış bulunmuştur. Bu varsayılan çevresel risk faktörlerinin hepsinin daha fazla tekrarlanması gerekmektedir (16).

2.1.4.2.2. Çocukluk ve Ergenlik Döneminde Etkili Olan Risk Faktörleri

Bu faktörler; Kentsel doğum ve kentte yetiştirilme, göç ve madde kullanımı özellikle esrar kullanımı gibi risk faktörleridir (16).

Kentsel Doğum ve Kentte Yetiştirilme:

Kentsel bir çevrede doğmak ve büyümek, şizofreni ve diğer psikoz türleri ile bildirilen en tutarlı şekilde ilişkiler arasındadır (53-57). Kentte doğum, 10 yıl veya daha uzun süre kent ortamında yaşama ve psikozun fenotipik ifadesi arasında daha önce gözlemlenen ilişkileri Coid ve arkadaşlarının yaptığı çalışmayla doğrulanmış ve psikotik deneyim fenotiplerinden psikotik semptomlara ve şizofreniye doğru artan bir ilişki olasılığı hiyerarşik eğilimini göstermişler. Sadece şizofreni, doğumdan sonraki ilk 5 yıl içinde meydana gelen kentsel maruziyet ile spesifik bir ilişki göstermiştir (53). Genel olarak, çalışmalar kırsal ortamlara kıyasla kentsel ortamlarda şizofreni riskinde iki kat artış olduğunu göstermektedir (16).

Göç: Meta-analitik incelemeler, göçmen grupların şizofreni ve diğer psikotik bozukluklar açısından yüksek risk altında olduğunu göstermektedir. Bourque ve arkadaşlarının yaptığı meta-analizde; sadece birinci kuşak göçmenlerde değil, aynı zamanda ikinci kuşak göçmenlerde de şizofreni riskinin arttığını doğrulamaktadır (58-60). Hatta ilginç bir şekilde bu ilişkinin üçüncü nesillerde de devam ettiği görülmektedir (61).

Risk düzeyi köken ülkeye göre değişiyor gibi görünmektedir (58). Birleşik Krallık'ta şizofreni insidansına ilişkin yapılan bir meta-analiz, referans Birleşik Krallık nüfusuna (genellikle beyaz) kıyasla siyah Karayip kökenli kişiler arasında neredeyse beş kat daha fazla şizofreni riski olduğunu bildirmiştir (62). Çok sayıda hipotez test edilmiştir. Menşe ülkesindeki daha yüksek insidans oranları, seçici göç veya duygudurum bozukluklarının yanlış teşhisi bu fenomeni açıklamıyor gibi görünmektedir (63-67). Bununla birlikte, göç sürecinin tüm aşamalarında (öncesinde, sırasında ve sonrasında) sosyal sıkıntılara maruz kalma, düşük etnik yoğunluk, sosyal izolasyon, ayrımcılık ve özel konaklama ve ekonomik fırsatlara erişim eksikliği gibi faktörlerin D vitamini eksikliğine katkıda bulunduğu öne sürülmüştür, ancak henüz ikincisi için çok az doğrudan kanıt bulunmuştur (68-74).

Madde Kullanımı: Madde kaynaklı psikotik bozukluklar (SIPD), Kraepelin'in alkolik paranoya, alkolik halüsinoz ve kokain sanrılı delilik vakalarını tanımlamasıyla, on yıllardır

psikiyatrinin klinik ve araştırma ilgi odağı olmuştur; ikincisi genellikle belirgin şizofreni benzeri tuhaf sanrılar ve pasiflik deneyimleri gösterir ve Connell 1957 tarihli klasik monografisinde amfetamin psikozunu tanımlamıştır (75).

Madde kullanımı psikotik hastalarda oldukça yaygındır (76-78). Psikostimülanların (amfetaminler ve kokain gibi) psikoza neden olabileceğine dair iyi kanıtlar vardır (79). Alkol kötüye kullanımı ve psikozun ilişkili olabileceğine dair birkaç öneri de vardır ve 2015 yılında Lancet Psikiyatri’de yayınlanan bir meta-analiz, tütün kullanımının psikoz için bir risk faktörü olup olmadığı sorusunu gündeme getirmiştir (80-82).

Esrar kullanımı, sağlıklı bireylerde 2-4 kat daha psikoz gelişme riski ile ilişkilidir. Şizofreni gibi, esrar kullanımı da öfori ve paranoya gibi pozitif semptomlar ve hafıza kaybı gibi negatif semptomlarla ilişkilidir (83, 84). Genel olarak, çoğu yazar esrar kullanımının, özellikle erken yaşta ve büyük miktarlarda olduğunda, hassas kişilerde şizofreni gelişimi için bir risk faktörü olabileceğini düşünmektedir (85, 86).

2.1.5. Patofizyoloji

Bu başlık altında genel olarak inflamasyon-stres-duyarlılık modeli, beyin devrelerindeki değişiklikler, nörogelişimsel ve nörokimya gibi mekanizmalar tartışılacaktır.

2.1.5.1. Nörokimyasal Faktörler

Günümüzde öne çıkan nörokimyasal şizofreni modeli, dopamin reseptörlerini, özellikle de D2 reseptörünü bloke eden ilaçların antipsikotik özelliklere sahip olduğunun tesadüfi bir şekilde gözlemlenmesiyle ortaya çıkmıştır (87). Şizofreni öncelikle dopamin işlev bozukluğu ile ilişkilendirilmiş ve merkezi sinir sistemindeki dopamin yolunu hedef alan tedaviler geliştirilmiş olsa da biriken kanıtlar şizofreninin temel patofizyolojisinde, glutamaterjik, serotonerjik, kolinerjik, histaminerjik ve gama-aminobütirik asit (GABA) sinyalizasyonunda işlev bozukluğunu içerebileceğini göstermiştir (6, 58, 88).

2.1.5.1.1. Dopamin

Dopaminin başlangıçta tirozin ve noradrenalin arasındaki sentetik yolda biyolojik olarak inaktif bir ara bileşik olduğu düşünülmüştür. Ancak A. Carlsson ve diğerlerinin çalışmaları, dopamin eksikliğinin hareketi engellediğini ve bu etkinin dopamin öncüsü L-DOPA'nın verilmesini takiben tersine çevrilebileceğini göstermiştir. Bu, molekülün kendi başına büyük biyolojik öneme sahip olduğunu ortaya koymuş ve daha sonra ayrı dopaminerjik projeksiyonlar tanımlanmıştır (89).

Dopamin reseptörünün şizofreni benzeri psikoza tetiklemedeki rolünün keşfedilmesi, psikotik semptomlara dopamin hiperaktivitesini dahil eden şizofreninin 'dopamin hipotezine' yol açmıştır. DA hipotezi, antipsikotiklerin DA D2/3 reseptörlerini bloke ederek çalıştığı ve amfetamin gibi DA sistemini aktive eden ilaçların psikotik semptomlara neden olabileceği bulguları üzerine inşa edilmiştir. Bunlarla ilgili hayvan modelleri, post-mortem çalışmalar ve görüntüleme çalışmaları yapılmış olup bu hipotez desteklenmeye çalışılmıştır (3, 58, 89-94).

Şizofreninin baskın biyolojik teorisi, pozitif semptomların başlangıcında striatumdaki aşırı DA presinaptik sentezinin rolünü vurgulamaktadır (95, 96). Bu nedenle şizofreni nörokimyasal faktörlerde tedavide de genel olarak ilk hedeflenen nörotransmitter olmasından dolayı dopamin hep ön planda olmuştur.

2.1.5.1.2. Glutamat

Şizofreninin glutamat hipotezinin ilk önerisi, beyin omurilik sıvısında daha sonra tekrarlanmayan düşük glutamat seviyeleri bulgusundan kaynaklanmıştır (97-99). Yirmi yıl önce, Fensiklidin (PCP)'nin sağlıklı gönüllülerde şizofreniye benzeyen etkiler yarattığı ve şizofrenili katılımcılara verildiğinde stabilize semptomları yoğunlaştırdığı veya eski haline getirdiği gözlemleri, PCP'nin anestezi olarak kullanımdan çekilmesine yol açmıştır (100, 101). 1982 yılında PCP'nin glutamaterjik N-methyl-D-aspartate glutamate reseptörleri (NMDAR) iyon kanallarını kompetitif olmayan bir şekilde bloke ettiğinin keşfedilmesi, PCP'nin psikotomimetik etkilerinin glutamaterjik sistemle ilişkilendirilmesine olanak sağlamıştır (102, 103). Bu önemli gözlem daha sonra şizofreninin NMDAR hipofonksiyonunun bir sonucu olabileceği önerisine yol açmıştır (104, 105).

Klinik araştırmalar, değişmiş beyin glutamat seviyelerinin psikoz başlangıcından önce mevcut olabileceğini ve klinik olarak yüksek risk altında olanlarda sonuçla ilişkili olabileceğini öne sürmüştür. Psikoz başlangıcından sonra, glutamat disfonksiyonu antipsikotik yanıt derecesi ve klinik sonuçla da ilişkili olabilir. Bu bulgular, glutamat sistemini hedef alan farmakolojik müdahaleler geliştirmek için devam eden çabaları desteklemektedir ve glutamaterjik bileşiklerin belirli hasta alt gruplarında veya hastalık aşamalarında daha etkili olabileceğini düşündürülebilir. Glutamat sistemine yönelik olarak; Glisin taşıyıcı 1 inhibitörleri, D-Amino asit oksidaz inhibitörleri, mGluR agonistleri,

Fosfodiesteraz inhibitörleri, $\alpha 7$ nikotinik asetilkolin reseptör agonistleri, N-asetilsistein, GABA agonistleri çalışmaları yürütülmüştür (105).

2.1.5.1.3. Serotonin

Dopamin hipotezi, tüm psikozların aşırı mezolimbik dopamine bağlı olduğunu ve tüm tedavilerin D2 reseptörlerini bloke etmesi gerektiğini öne sürüyordu. Bu tanımlama manik psikoz veya depresif psikoz hastalarının yanı sıra şizofreni psikozunda da işe yararken, diğer psikoz türlerine sahip hastalar için ideal değildi. Bu psikotik hastalıklar için paradigma kırıcı gözlem, D2 antagonizması olmaksızın 5-HT_{2A} antagonizmasının Parkinson hastalığına bağlı psikotik semptomların tedavisinde etkili olduğunun kanıtlanması ve demans psikozunda da etkili olduğuna dair ön kanıtların bulunmasıdır (106).

Ayrıca, psikedeliklerin, normal kişilerde ego bozuklukları, illüzyonlar ve halüsinasyonlar, düşünce bozuklukları, paranoid düşünce ve ruh hali ve duygulanımda değişikliklerle karakterize psikoz benzeri bir sendromu indükler. Psikedelikler tarafından indüklenen bazı psikotik semptomlar, akut şizofreni ataklarının ilk aşamalarında gözlenen pozitif semptomlara benzer (107).

Serotoninin, özellikle de 5-HT_{2A} reseptörünün şizofreni patogenezindeki rolü, psikoza neden olan psikedeliklerin 5-HT_{2A} reseptörünün agonistleri olduğu gerçeğine dayanmaktadır. Öte yandan, 5-HT_{2A} antagonistleri, özellikle negatif semptomlarda antipsikotik özelliklere sahip olabilir. Alternatif 5-HT hedefleri de şizofreni tedavisi bağlamında araştırılmaktadır, yani 5-HT_{1A} agonistleri, 5-HT geri alım inhibitörleri, 5-HT_{2C} antagonistleri ve agonistleri, 5-HT₃ antagonistleri, 5-HT₆ antagonistleri, 5-HT₇ antagonistleri gibi. Ancak hala şizofreni tedavisinde kullanılan seçici serotonin farmakolojik profiline sahip bir ilaç bulunmamaktadır (107).

2.1.5.1.4. Asetilkolin

Şizofreni hastalarının önemli bir kısmı ağır sigara içicisidir. Bu popülasyonda gözlenen yüksek sigara içme oranı ve düzeyi, hastalıkla veya tedavisiyle ilişkili olabilir (108). Çalışmalar, şizofreni hastalarında değişmiş beyin muskarinik aktivitesinin etkisini öne sürmüştür (109, 110). Hastalar negatif semptomları azaltmak ve ilaç yan etkilerine karşı

koymak için sedasyon amacıyla sigara içtiklerini bildirmişlerdir (111, 112). Bu gözlemler, hastaların nikotinik kolinerjik reseptörlerdeki eksikliğin üstesinden gelme çabalarını yansıtır olabileceği öne sürülmüştür (6).

Şizofreni hastalarının tekrarlanan işitsel uyaranlara karşı P50-uyarılmış yanıtlarının zayıf bir inhibisyona sahip olduğu bulunmuştur, bu da bozulmuş duyuşal geçişi yansıtır olabilir. Bununla birlikte, sigaranın şizofrenide azalmış işitsel duyuşal geçidin tersine çevrilmesi üzerindeki etkisi, nikotin reseptörünün duyarsızlaştırılması nedeniyle zayıflamış olabilir. Bu gözlem α -7 nikotinik reseptör geninin kromozom 15q14 lokusu ile ilişkilendirilmiştir ve şizofreninin belirli semptomlarının tedavisinde α -7 nikotinik agonistler gibi promuskarinik ajanlar üzerine çalışmalar ortaya konması için teşvik edici olmuştur (113, 114). Bunlardan ötürü, nikotinik kolinerjik aracılı inhibitör süreç şizofrenide potansiyel bir tedavi hedefini temsil edebileceği ileri sürülmüştür.

2.1.5.1.5. Histamin

Histamin, uyku-uyanıklık, besin alımı, öğrenme ve hafıza gibi birçok patofizyolojik süreçte yer alan aminerjik bir nörotransmitterdir ve esas olarak histamin H1 reseptörü (H1R) aracılığıyla işlev görür. Şizofreni hastalarının beyinlerinde yüksek histamin salınımı ve metabolizması bulunmuştur ve daha önce bazal ön beyin kolinerjik nöronlarında H1R eksikliğunun sosyal geri çekilme ve anhedoni gibi şizofreninin negatif semptomlarına benzeyen davranışlara neden olduğunu bulunmuştur. Ayrıca, şizofreni hastalarında frontal korteksin glutamaterjik nöronlarında H2R ekspresyonunun azaldığıda tespit edilmiştir. Glutamaterjik nöronlarda H2R geninin (Hrh2) seçici olarak devre dışı bırakılması (CaMKII α -Cre; Hrh2^{fl/fl}), sensorimotor kapılama eksiklikleri, hiperaktiviteye karşı artan duyarlılık, sosyal geri çekilme, anhedoni ve bozulmuş çalışma belleği gibi şizofreni benzeri fenotiplere neden olmuştur. H2R'nin mPFC'deki glutamaterjik nöronlarda seçici olarak devre dışı bırakılması ancak hipokampüstekilerin devre dışı bırakılmaması da bu şizofreni benzeri fenotipleri taklit etmiştir (88).

2.1.5.1.6. Gama Aminobütirik Asit (GABA)

GABA, merkezi sinir sistemindeki başlıca inhibitör nörotransmitterdir. GABA nörotransmitter sistemindeki değişiklikler klinik ve temel sinirbilim şizofreni çalışmalarında ve hayvan modellerinde bildirilmiştir ve şizofreni patofizyolojisinde rol oynuyor olabilir.

Parvalbumin-pozitif GABA nöronlarının avize alt tipi özellikle şizofreniden etkilenebilir ve şizofreniye özgü olabilir (6).

Benzodiazepinler (GABA-A reseptör allosterik bölgelerinde çalışan) şizofreni hastalarında sıklıkla antipsikotik ilaçlarla birlikte kullanılmıştır. Seçici GABA-A agonistleri ve GABA-B antagonistleri ve son zamanlarda GABA-A reseptör alt tiplerindeki allosterik modülatörler şizofreni tedavisinde değerlendirilmektedir (6, 115).

2.1.5.2. Nörogelişimsel Teori

Şizofreninin nörogelişimsel teorisi, bozukluğun nedeni olarak merkezi sinir sisteminin anormal gelişimini öne sürmektedir (116, 117). Kısaca bu teori, erken (doğum öncesi/perinatal) veya geç (puberte ve adölesan) nörogelişimsel süreçler sırasında beyin biyokimyası, işlevi ve yapısı (bağlantı dahil) üzerinde etkili olan bir bozulmanın meydana geldiğini varsayar. Olası çevresel faktörler arasında, muhtemelen belirli genetik yatkınlıklarla etkileşime giren endokrin ve metabolik değişikliklere ve/veya enfeksiyonlara neden olan (sosyal) stresörler yer almaktadır (118).

Nörogelişimsel teori için bir başlangıç noktası, daha önce açıklanan erken nörogörüntüleme çalışmalarından, şizofrenide yapısal beyin farklılıklarının, özellikle de artmış lateral ventriküllerin bulunmasıydı (17). Örneğin, genişlemiş ventriküllerin şizofreninin en erken evresinde zaten mevcut olduğu bulgusuyla ilgilenen Murray ve Lewis (1987), bu değişikliklerin daha önceki gelişimsel bozuklukların olası sonuçlarını temsil ettiğini düşünmüştür (116). Ayrıca, bu yapısal anormalliğin başlangıçta hastalığın süresi veya tedavinin türü ile ilişkili olmadığı düşünülmüştür (119). Ancak daha sonraki çalışmalar ventriküllerdeki genişlemenin şizofreni seyri sırasında da devam ettiğini göstermiştir; bir meta-analiz ve gözden geçirme için bkz. sırasıyla (120, 121).

Bu yapısal bulguların genetik yatkınlık ve çevresel etkiler arasındaki etkileşimden kaynaklandığı varsayılmıştır. Bir model, normal nörogelişimdeki aksaklıkların, nöronların çoğalması ve göçü ile aksonal bağlantıların büyümesi ve budanması dahil olmak üzere sinir sisteminin normal gelişimini global olarak etkileyen enfeksiyonlar veya doğumsal komplikasyonlar yoluyla doğum öncesi veya perinatal dönemde meydana gelebileceğini öne sürmüştür (17). Bu, şizofreni geliştiren bireylerin sağlıklı bireylere kıyasla doğum öncesi veya perinatal advers olaylar yaşama olasılığının daha yüksek olduğunu gösteren

çalışmalarla desteklenmiştir; perinatal enfeksiyonların benzer bir risk rolü olduğuna dair karışık kanıtlarda mevcuttur (122, 123). Daha 'global bir lezyona' alternatif olarak, sınırlı beyin bölgelerinin erken hasarı prefrontal korteks gibi diğer bölgelerin gelişimini etkileyebilir (17). Böyle bir başlangıç lezyonu için özel bir aday, orta beyin dopamin nöronlarının aktivitesinin düzenlenmesine katkıda bulunan hipokampüstür; gerçekten de, prenatal hipokampal lezyonlu hayvan modellerinde orta beyindeki dopaminerjik nöronların aktivitesinde artış bulunmuştur (124).

Nöromodülatör projeksiyonlarda ortaya çıkan değişiklik prefrontal (ve diğer) bölgelerin gelişimini etkileyebilir. Şizofreninin nörogelişimsel açıklaması için önemli bir zorluk, morfolojik değişikliklerin neden varsayımsal hasar zamanıyla sınırlı kalmayıp zaman içinde ortaya çıkmaya devam ettiğini açıklamaktır. Kempton ve diğerlerinin (2010) belirttiği gibi, lateral ventriküllerin sürekli hızlanan genişlemelerinin bulunması 'yalnız başına bir nörogelişimsel bir şizofreni modeline meydan okumaktadır' (17).

Basit hacimsel değişikliklerin ötesinde, birçok boylamsal yapısal manyetik rezonans görüntüleme (MRG) çalışması, şizofreninin ilerleyici bir doğası olduğunu ve hastalığın başlangıcından en az 20 yıl sonra belirgin gri madde değişikliklerinin meydana geldiğini göstermiştir (120, 125-127). Thompson ve meslektaşları (2001), çok erken başlangıçlı şizofrenide, sağlıklı kontrollere kıyasla, parietal beyin bölgelerinde, motor ve tamamlayıcı motor kortekslerde başlayan ve daha sonra superior frontal girus, dorsolateral prefrontal korteks (DLPFK) ve superior temporal girus dahil olmak üzere temporal kortekslerde ilerleyen 5 yıl boyunca hızlandırılmış gri madde kaybı gözlemlemiştir (128). Bu ilerleyici gri madde kaybı, hasta grubunda global işlevsellikte genel bir azalma ile ilişkilendirilmiştir. Özellikle, temporal bölgelerdeki daha hızlı gri madde kaybı oranları daha şiddetli pozitif semptomlarla ve daha hızlı frontal gri madde kaybı oranları negatif semptomlarla ilişkilendirilmiştir. Bu sonuçlarla tutarlı olarak, sağlıklı kontrollerde yaşa bağlı kayba göre daha hızlı bir gri madde azalması, farklı klinik evreler ve ilaç durumu boyunca sonraki uzunlamasına MRG çalışmalarında bulunmuştur (17). Bunlar arasında ilk atak şizofreni hastaları, ilaç tedavisi gören hastalar ve daha az oranda ilaç tedavisi görmeyen hastalar yer almaktadır (129-131). Genel olarak, ilaç tedavisinin şizofreni hastalarında hızlanan gri madde kaybını modüle ettiği, ancak açıklamadığı görülmektedir (125, 132).

2.1.5.3. İnflamasyon-stres-duyarlılık Modeli

Kırk yıl önce, Zubin ve Spring ilk olarak şizofreninin kırılabilirlik-stres modelini önermiştir (133). Bu model, ister fiziksel ister zihinsel olsun, stresin psikotik bir dönemi tetikleyebileceğini öne sürmektedir. Günümüzde bu modelin duyarlılık-stres-inflamasyon modeli olarak genişletilmesi gerekmekte olduğu çünkü inflamasyonun şizofrenide rol oynadığı bilindiği ve stres tarafından indüklenebildiği öne sürülmüştür. Örneğin, ikinci trimesterdeki annelerde veya merkezi sinir sistemi (MSS) hala gelişirken bebeklerde inflamatuvar bir yanıt uyarılırsa, şizofreni için daha fazla savunmasızlığa sahip olur (134).

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar stresin pro-inflamatuvar sitokin seviyelerinde artışa yol açtığını göstermiştir (135). Genetik yapı da patojen-konak savunma hipotezinde açıklandığı gibi strese karşı kırılabilirlik seviyesine katkıda bulunur (136). İnflamasyon belirteçleri ve inflamasyonun şizofrenideki nörotransmitter sistemleri üzerindeki etkileri aşağıda ele alınacaktır.

İnflamasyon belirteçleri üzerine yapılan çalışmalardan yalnızca birkaçı, burada ele alınacaktır. Bu çalışmalarda, şizofreni hastalarının beyinlerinin postmortem incelemelerinde ve şizofreni hastalarının yaklaşık %50'sinin beyin omurilik sıvısında (BOS) inflamatuvar süreçlerde artan bir protein olan fibrinin yıkım ürünleri bulunmuştur (137, 138). Ayrıca, çeşitli çalışmalarda tedavi edilmemiş şizofreni hastalarında körelmiş tip 1 ve artmış tip 2 sitokin örüntüsü gözlemlenmiştir (139). Şizofrenide sitokinlerin meta-analizi, hem ilk atak şizofreni hastalarında hem de nükseden hastalarda periferik kanda sağlıklı kontrollere göre daha yüksek proinflamatuvar sitokin seviyeleri bulmuş, ancak aynı zamanda bu hastalarda bazı antiinflamatuvar sitokin seviyelerini kontrollere göre daha yüksek bulmuştur (140).

Genel olarak tartışılan başka bir konu da, beynin kan-beyin bariyeri tarafından periferik inflamasyondan korunduğunu ve kandaki pro-inflamatuvar sitokinlerde artış da dahil olmak üzere bir immün aktivasyonun beyindeki durumu yansıtmadığını ileri sürmektedir. Bununla birlikte, periferik ve MSS immün sistemleri arasında farklı iletişim yolları mevcuttur (141). Şizofreni hastalarının en azından bir alt grubunun patofizyolojisinde inflamatuvar bir sürecin rol oynadığı öne sürülmektedir (142, 143).

Dopaminerjik nörotransmisyonun bozulması uzun zamandır şizofreninin nörobiyolojisine ilişkin araştırmaların ana odağı olmuştur ve şizofreninin dopamin sisteminde bir işlev bozukluğu içerdiği açıktır. Ancak, bu bozukluk ile hastalık arasındaki ilişki henüz tam olarak aydınlatılamamıştır ve antidopaminerjik ilaçlar üzerine yapılan

Çalışmaların sonuçları tatmin edici değildir. En az iki interlekin (IL) şizofrenide nörotransmitter sistemleri üzerindeki etkilerde önemli bir rol oynuyor gibi görünmektedir: sıçan mezensefalik progenitör hücrelerinin dopaminerjik bir fenotipe dönüşmesine neden olan IL-1 β ve fetal beyindeki serotonerjik nöronların hayatta kalmasını azaltan IL-6 (144-147). Pro-enflamatuar sitokinlerdeki artışlar şizofreniye özgü olmamakla ve diğer psikiyatrik bozukluklarda da tanımlanmakla birlikte, belirli beyin bölgelerinde ve özellikle beyin gelişimi sırasında sitokinler ve nörotransmitterler arasındaki etkileşim şizofreninin patofizyolojisine katkıda bulunmaktadır. Viral benzeri bir enfeksiyon fare modelinde, hamile annelerde bir bağışıklık tepkisi ortaya çıktıktan sonra fetüslerin beyinlerinde mezensefalik dopaminerjik nöronların sayısı artmıştır. Yazarlar, artışın muhtemelen insanlarda şizofrenide rol oynayan bir yapı olan orta beyindeki dopamin fazlalığıyla ilişkili olduğunu öne sürmüştür (134, 148).

Gizli kalıcı enfeksiyonların potansiyel olarak bağışıklık reaksiyonunda dengesizliklere neden olduğu öne sürülmüştür. Bununla birlikte, hayvanlarda kronik interferon- α uygulaması, striatal dopamin salınımında azalma ve anhedoni ile ilişkilidir. Bu bulgu, şizofreninin kronikleşmesinde rol oynayabilecek dopaminerjik nörotransmisyon üzerinde inflamasyonun çeşitli etkilerine işaret etmektedir. Anhedoninin şizofrenide karakteristik bir negatif semptom olduğu iyi bilinmektedir ve negatif semptomlar genellikle kronik şizofrenide bulunur (134).

MSS'de en bol bulunan nörotransmitter olan glutamatın, diğerlerinin yanı sıra NMDA reseptörleri aracılığıyla aracılık edilen sitokin yönlendirmeli triptofan/kinürenin metabolizmasına katılımı nedeniyle şizofreninin patofizyolojisinde kilit bir faktör olduğu varsayılmaktadır. Kinürenik asit, insan MSS'sinde doğal olarak oluşan bilinen tek NMDA reseptör antagonistidir ve kinürenin yolundaki üç veya daha fazla ara nöroaktif üründen biridir. Şizofrenide önerilen etki mekanizmasında, baskın tip 2 immün yanıt indolamin 2,3-dioksijenazı (IDO) inhibe eder, bu da kinürenik asit üretiminin artmasına ve sonuç olarak NMDA reseptörlerinde antagonizmaya ve glutamat nörotransmisyonunun eksikliğine neden olur. Akut şizofrenisi olan ilaçsız hastaların yaklaşık %10'unda NMDA reseptör antikorlarının mevcut olduğu bulgusu, NMDA reseptör antagonizmasının şizofreni patolojisinde rol oynadığı görüşünü desteklemektedir. Bununla birlikte, kinürenik asidin şizofrenideki önemine ilişkin bulgular tutarsızdır. Bazı çalışmalar, özellikle BOS ve şizofreni hastalarının beyinlerinde ve şizofreninin hayvan modellerinde artmış kinürenik asit

seviyeleri bulurken, diğerleri ilk atak şizofreni hastalarının periferik kanında veya diğer şizofreni hasta gruplarında kinürenik asit seviyelerinde artış bulmamıştır (134).

Bağıışıklık sisteminin ve inflamasyonun şizofrenideki rolünü, özellikle de bir yandan kan ve BOS'taki enflamatuar belirteçler ile diğer yandan MSS hacim kaybı arasındaki ilişkiyi ve ayrıca inflamasyonun farklı aşamalarının hastalıkla ilgisini açıklığa kavuşturmak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır. Bununla birlikte, tedavi çalışmalarının olumlu sonuçları da dahil olmak üzere son bulgular cesaret vericidir ve bu alanda araştırmaların devam etmesini desteklemektedir.

2.1.5.4. Beyin Devrelerindeki Değişiklikler

Şizofrenideki pozitif, negatif ve bilişsel semptomları açıklamak için çeşitli devre modelleri önerilmiştir. Anahtar yapılar arasında temporal lob (hipokampus ve entorinal korteks), orta beyin dopamin nöronları (substansiya nigra ve ventral tegmental alan(VTA)), striatum (ilişkisel striatum ve nükleus akumbens), talamus ve frontal korteks bulunur (30).

Hipokampus ve talamus erken çevresel strese karşı özellikle savunmasız olduğundan ve hastalığın erken dönemlerinde belirgin hacim kaybı gösterdiğinden, bu iki yapı psikozun potansiyel erken etkenleri olarak ima edilmiştir. Hipokampal cornu ammonis alt alanı CA1'deki hiperaktivite, ultra yüksek riskli (prodromal) ve ilk atak psikoz hastalarında tutarlı bir bulgudur ve inhibitör girdi eksikliğini ve aşırı glutamaterjik iletimi yansıttığı düşünülmektedir (149, 150). Nükleus akumbens ve ventral pallidum aracılığıyla polisinaptik bir bağlantı yoluyla, artan hipokampal çıktı orta beyin dopamin nöron ateşlemesini düzensizleştirebilir. Orta beyin dopamin nöronlarından aşırı dopamin salınımı da talamik patlama ateşlemesine neden olur; talamusun nükleus reuniensi hipokampusun CA1 alt alanını uyarır ve böylece potansiyel bir pozitif geri besleme döngüsü oluşturur (30).

Son araştırmalar, şizofreni patolojisiyle ilgili bilgilerin kortikal olarak işlenmesinin dikkat ve koordinasyonunda talamik bir rolün anlaşılmasını ilerletmiştir. Özellikle talamik retiküler çekirdek (TRN)'de farklı şekilde ifade edilen risk genleri şizofreni ile ilişkilendirilmiştir (30). Ayrıca TRN, uyku içciklerinin yayılmasında ve dikkat ile duyuşsal bilgi işlemenin modüle edilmesinde rol oynar. Uyku içciklerindeki eksiklik şizofrenide en ilgi çekici biyobelirteç bulgularından biri olmuştur ve psikotik semptomlarla ilişkilendirilmiştir (151, 152).

Şizofrenili bireyler ayrıca gama ve teta ritimlerinin üretimi de dahil olmak üzere lokal salınım aktivitesinde ve fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (fMRI) kan oksijen seviyesine bağlı (BOLD) sinyal kovaryansı ile ölçülen salınım aktivitesinin uzun menzilli senkronizasyonunda eksiklikler gösterir. Hipokampal teta ve frontal kortikal gama ritimlerinin senkronizasyonundaki eksiklikler, şizofreninin hayvan modellerinde de bulunmuştur, bu da iki yapı arasındaki iletişimin bozulduğunu göstermektedir (153). Bağlantı bozuklukları, GABAerjik inhibitör nöronların dengesindeki bozukluklar ve NMDA aracılı sinyalizasyon veya muhtemelen oligodendrositlerin işlev bozukluğuna bağlı olarak beyaz madde bütünlüğünün kaybı dahil olmak üzere çeşitli mekanizmaları yansıtabilir veya kortikal aktivasyonun talamik senkronizasyonundaki bozuklukları yansıtabilir (154, 155).

Temel sinirbilim araçları bu devre düzensizliklerini karakterize ettikçe ve hastalara uygulanabilecek yeni terapötik yöntemler geliştikçe, hem mikro devre hem de makro devre düzeyinde manipülasyon dahil olmak üzere hedefe yönelik tedavi düzenlenebilir. Örneğin, gelecekte optogenetik, tasarımcı bir ilaç tarafından aktive edilen tasarımcı reseptör (DREADD) ve kök hücre implantasyonu dahil olmak üzere temel laboratuvar biliminden türetilen teknikler geliştirmek mümkün olabileceği ifade edilmiştir. Buna ek olarak, manyetik, elektrik veya ultrason enerjisi kullanan nöromodülatör cihazların lokalizasyonda daha fazla hassasiyet sağlayabileceği ve stimülasyonun kapalı döngü modülasyonu ile düzensiz devreleri spesifik olarak modüle edebileceği öne sürülmüştür (30).

2.1.6. Klinik Belirtiler ve Prognoz

Şizofreni tipik olarak geç ergenlik ile erken yetişkinlik döneminde ortaya çıkar (156). Şizofrenideki semptomları tanımlamak ve sınıflandırmak için çeşitli yöntemler geliştirilmiştir. Geleneksel olarak, şizofreni bir tür 'psikoz' olarak kabul edilir, ancak psikozun tanımı zor olmuştur. Eski tanımlar öznel ve içsel psikolojik deneyimi vurgulamış ve psikozu 'gerçeklik testinde bozulma' olarak tanımlamıştır. Dahası, psikoz nesnel ve operasyonel olarak halüsinasyonların ve sanrıların ortaya çıkması olarak tanımlanmıştır. Şizofreni çok farklı türde semptomlarla karakterize olduğundan, klinisyenler ve bilim insanları semptomları ayrı psikopatoloji kategorileri yerine boyutlara göre kategorize ederek klinik sunumun tanımını basitleştirmeye çalışmışlardır (17).

Son araştırmalar üç semptom boyutu olduğunu göstermektedir. Birincisi-psikotizm-psikozun klasik semptomları olan halüsinasyon ve sanrıları içerir. İkincisi-dezorganizasyon-

tuhaf konuşma, davranışlar ve uygunsuz duygulanımları içerir. Üçüncüsü-negatif semptomlar- aloji, duygulanımsal küntleşme, anhedoni ve avolüsyonu içerir (17).

Psikotik semptom boyutu; hastanın kendisi ile dış dünya arasındaki sınırların kaybolmasına ilişkin kafa karışıklığını yansıtan iki klasik 'psikotik' semptomu ifade eder: halüsinasyonlar ve sanrılar. Her iki semptom da 'ego sınırlarının kaybını' yansıtır - hasta kendi düşünceleri ve algıları ile dış dünyayı gözlemleyerek elde ettikleri arasında ayırım yapamaz (17).

Halüsinasyonların bazen şizofreninin ayırt edici özelliği olduğu düşünülse de, duygudurum bozuklukları ve tıbbi hastalık veya çeşitli maddelerin neden olduğu bozukluklar da dahil olmak üzere diğer bozukluklarda da görülebilir. Halüsinasyonlar, duyu organlarına dışarıdan bir uyaran olmaksızın deneyimlenen ve gerçek bir algıya benzer nitelikte olan algılardır. Şizofreni hastaları genellikle işitsel, görsel, dokunsal, tat veya koku halüsinasyonları ya da bunların bir kombinasyonunu bildirirler. İşitsel halüsinasyonlar en sık görülen halüsinasyonlardır; genellikle sesler olarak deneyimlenirler ancak sesler veya müzik de olabilirler. Sesler kişinin kafasının dışından gelir ve genellikle kelimeler, ifadeler veya cümleler olarak algılanırlar. Görsel halüsinasyonlar basit veya karmaşık olabilir ve ışık parlamaları, insanlar, hayvanlar veya nesneler içerebilir. Koku ve tat halüsinasyonları genellikle birlikte, özellikle de hoş olmayan tatlar veya kokular olarak deneyimlenir. Dokunsal halüsinasyonlar, dokunma veya iğnelenme hissi, elektrik hissi veya formikasyon adı verilen deri altında sürünen böcek hissi olarak yaşanabilir (17).

Halüsinasyonlar şizofreni hastaları arasında yaygındır. Bu hastaların yaklaşık %60-80'i işitsel halüsinasyonlara sahiptir ve bu halüsinasyonlar hastaların dörtte birinde tedaviye dirençli olabilir (157). Görsel halüsinasyonlar şizofreni hastalarının yaklaşık %27'sini etkiler (158). Koku alma, somatik ve tat alma halüsinasyonları çok daha az yaygındır ancak bunlar da bildirilmiştir.

Sanrılar algıdan ziyade düşünce bozukluğunu içerir; doğru olmayan ve aynı zamanda kişinin eğitim ve kültürel geçmişine aykırı olan kesin inançlardır. Şizofreni hastalarında ortaya çıkan sanrılar somatik, büyükleme, dini-mistik, nihilistik veya perseküsyon temalı olabilir. Sanrılarının türü ve sıklığı kültüre göre farklılık gösterme eğilimindedir (17).

Sanrılar da yaygındır ve bir çalışmada akut psikiyatrik yatışı olan şizofreni hastalarının %71'ini etkilediği gösterilmiştir. Bu çalışmada, sanrıları olan şizofreni hastalarının %84,1'inde perseküsyon sanrıları, %75,4'ünde beden/zihin kontrolü sanrıları, %48,6'sında büyülenmeci sanrılar görülmüştür. 6'sında büyüklük sanrıları, %52,2'sinde düşünce yayınlanması, %35,5'inde dini-mistik sanrılar, %10,1'inde suçluluk sanrıları, %10,9'unda somatik sanrılar ve %34,1'inde başka tür sanrılar mevcutmuş (159).

Bazı halüsinasyon ve sanrı türleri Kurt Schneider tarafından 'birinci derece semptomlar' olarak kabul edilmiştir (160). Bu halüsinasyonlar, bir kişinin eylemleri hakkında yorum yapan veya bir hasta hakkında birbirleriyle tartışan veya hastanın düşüncelerini yüksek sesle tekrarlayan açıkça duyulabilir sesleri içerir. Sanrılar arasında düşünce yayınlanması, düşünce çekilmesi, düşünce sokulması veya kontrol edilme yer alır. Bu belirtiler genellikle şizofreni hastalarında görülür ancak duygudurum bozuklukları, tıbbi hastalıklar veya maddelerin etkisi nedeniyle psikoz geçiren hastalarda da bulunur (17).

Dezorganizasyon boyutu, dezorganize konuşma, dezorganize veya tuhaf davranışlar ve uygunsuz duygulanımı içerir. Dezorganize konuşma ya da düşünce bozukluğu Bleuler tarafından şizofreninin en önemli belirtisi olarak kabul edilmiştir. Tarihsel olarak, düşünce bozukluğu türleri arasında çağrışımlarda gevşeme, mantıksız düşünme, aşırı detaycı düşünme ve soyut düşünme yeteneğinin kaybı yer almaktadır. Çeşitli düşünce bozukluğu türleri için, raydan çıkma, konuşma miktarının azalması, konuşma içeriği fakirleşmesi veya teğetsel cevaplar gibi dil ve iletişimin nesnel yönlerini ('düşüncenin' ampirik göstergeleri olan) vurgulayan standart tanımlar geliştirilmiştir ve bunların hepsinin hem şizofrenide hem de duygudurum bozukluklarında ortaya çıktığı bulunmuştur. Diğer biçimsel düşünce bozukluğu türleri arasında perseverasyon, dikkat dağınıklığı, clang çağrışım, neolojizm, ekolali ve düşünce bloklanması yer alır; manideki olası clang çağrışım hariç, hiçbirinin şizofreniye özgü olmadığı gösterilmiştir (17).

DSM-5, şizofreninin karakteristik özelliği olarak iki negatif belirtiyi listeler: duygulanımda küntleşme (duygusal ifadenin azalması) ve avolüsyon. Şizofrenide yaygın olan diğer negatif belirtiler arasında alogia (konuşmada fakirlik), anhedoni ve dikkat bozukluğu yer almaktadır. Negatif belirtiler normalde var olan zihinsel işlevlerdeki bir eksikliği yansıtır (17).

Şizofreni hastalarının %60 kadarında depresif belirtiler görülür. Depresyonun teşhis edilmesi genellikle zordur çünkü şizofreni ve depresyon belirtileri sıklıkla örtüşür. Dopamin antagonistleri de depresyon gibi görünen ancak aslında ilaca bağlı akineziye neden olabilir (17).

Şizofreni geliştiren bireylerin çoğu kronik bir seyir izler. Bununla birlikte, pozitif, negatif, bilişsel ve duygudurum semptomlarının şiddeti, sosyal ve mesleki yetiyitiminin seyri gibi oldukça değişkendir. Uzun vadeli sonuçlar, sürekli, tam iyileşmeden kronik kalıntı semptomlardan kaynaklanan ciddi yetiyitimine kadar değişir (30).

2.1.7. Tanı

Günümüzde şizofreni tanısı koymak için 2 tane kılavuz temel alınır; DSM-5 ve ICD-11. Bunlardan en çok başvuru alan kılavuz DSM-5 kılavuzu kriterleridir.

2.1.7.1. DSM-5 Şizofreni Tanı Kriterleri

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

1. Sanrılar

2. Varsanılar

3. Dezorganize (dağınık-anlamsız) konuşma

4. Belirgin dezorganize ya da katatonik davranış

5. Negatif belirtiler: duygusal küntlük, düşünce içeriğinin yoksullaşması ya da istem yokluğu

Not: Sanrılar bizar ise ya da varsanılar kişinin davranış ya da düşünceleri üzerine sürekli yorum yapmakta olan seslerden ya da iki ya da daha fazla sesin birbiriyle/birbirleriyle konuşmasından oluşuyorsa A tanı ölçütlerinden sadece bir belirtinin bulunması yeterlidir.

B. Toplumsal/mesleki işlev bozukluğu: İş, kişilerarası ilişkiler ya da kendine bakım gibi önemli işlevsellik alanlarından bir ya da daha 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 6 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; prodromal ya da rezidüel belirtilerin bulunduğu dönemleri kapsayabilir. Bu bozukluğun belirtileri prodromal ya da rezidüel dönemlerde, sadece negatif belirtilerle ya da A tanı ölçütünde sıralanan iki ya da daha fazla belirtinin daha hafif biçimleriyle (örneğin acayip inanışlar, olağandışı algısal yaşantılar) kendilerini gösterebilir.

D. Şizoaffectif Bozukluğun ve Duygudurum Bozukluğunun dışlanması: Şizoaffectif bozukluk ya da psikotik özellikler gösteren duygudurum bozukluğu dışlanmıştır. Çünkü ya (1) aktif evre belirtileriyle birlikte aynı zamanda majör depresif, manik ya da mikst ataklar ortaya çıkmamıştır ya da (2) aktif evre belirtileri sırasında duygudurum atakları ortaya çıkmışsa bile bunların toplam süresi aktif ve rezidüel 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 hezeyan ya da halüsinasyonlar da varsa Şizofreni ek tanısı konabilir (161).

2.1.7.2. ICD-11 Şizofreni Tanı Kriterleri

Temel (Gerekli) Özellikler;

Aşağıdaki semptomlardan en az ikisi (kişinin kendi bildirimi ile veya klinisyen ve/veya diğer bilgi verenler tarafından gözlem aracılığıyla) çoğu zaman 1 11 ay veya daha uzun bir süre boyunca mevcut olmalıdır. Niteleyen semptomlardan en az biri aşağıdaki a) ile d) maddesinden olmalıdır:

- a) Kalıcı sanrılar (örneğin, büyüklük, alınma, kötülük görme sanrıları...)
- b) Kalıcı varsanılar (en yaygın olarak işitme varsanısı olmakla birlikte diğer duyuşsal alanlardaki varsanıların herhangi birinin varlığı)
- c) Dezorganize düşünme (biçimsel düşünce bozukluğu; örneğin çağrışımlarda teğetsellik, gevşek çağrışımlar, neolojizmler). Şiddetli olduğunda, kişinin konuşması anlaşılmaz olacak kadar tutarsız olabilir ("kelime salatası")
- d) Etki, edilgenlik veya kontrol deneyimleri (yani, kişinin duygularının, dürtülerinin, eylemlerinin veya düşüncelerinin kendisi tarafından üretilmediği, başkaları tarafından zihnine yerleştirildiği veya zihninden geri alındığı veya düşüncelerinin başkalarına yayınlandığı deneyimi)
- e) Duygulanımda küntleşme, aloji veya konuşma azlığı, isteksizlik, asosyallik ve anhedoni gibi negatif belirtiler
- f) Hedefe yönelik aktiviteyi engelleyecek derecede dezorganize davranış (örneğin, tuhaf veya amaçsız görünen davranışlar, davranışı organize etme yeteneğine müdahale eden öngörüleemeyen veya uygunsuz duyuşsal tepkiler)
- g) Katatonik huzursuzluk veya ajitasyon, postür alma, bal mumu esnekliği, negativizm, mutizm veya stupor gibi psikomotor rahatsızlıklar.

Not: Şizofreni bağlamında tam katatoni sendromu mevcutsa, ‘Başka Bir Ruhsal Bozuklukla İlişkili Katatoni’ tanısı da atanmalıdır.

Semptomlar başka bir tıbbi durumun (örneğin beyin tümörü) bir belirtisi değildir ve yoksunluk etkileri (örneğin alkolden) dahil olmak üzere bir madde veya ilacın (örneğin kortikosteroidler) merkezi sinir sistemi üzerindeki etkilerine bağlı değildir (162).

2.1.8. Tedavi

Şizofreni hastasının tedavisinde esas hedef yalnızca belirtilerin yatıştırılması değil, hastalığın yıkıcı etkilerinin olabildiğince önlenip, sosyal uyumun mümkün olan en iyi düzeyde sağlanmasıdır. Şizofreninin kolay ve tek bir tedavisi yoktur. Çok yanlış bir yaklaşımın gerekliliği ve her şizofreni hastasının ayrı özelliklere sahip olabileceğinin

bilinmesi zorunludur. Hekimin şizofreni hastasıyla iyi bir ilişki kurabilmesi, tedavinin sağlam bir temelde gelişmesini sağlar (4).

İlk psikoz nöbetini geçirmekte olan genç hastaların hastaneye yatırılarak gözlenmesi ve tedavi görmesi daha doğru olur. Ağır regresyon, panik, taşkınlık ve katatoni belirtileri, kendilerine ya da başkalarına zarar verme olasılığı, aile ortamının çok bozuk olması, hastanın ayaktan tedaviye uymaması hastaneye yatırma gerekçeleri olabilir. Akut dönem yatıştıktan sonra şizofreni hastasının tedavisi sonlandırılmamalıdır. İlaçlar, ruhsal tedavi ve rehabilitasyon yöntemleri ile hastanın yıllarca izlenmesi gerekir. Tedavide uygulanan metotlar; psikofarmakolojik tedavi, elektrokonvülsif terapi (EKT) ve psikososyal yaklaşımlardır (4).

2.1.8.1. Psikofarmakolojik Tedavi

Şizofreni tedavisinin ana ögesi antipsikotik ilaçlardır. 1950'lerin başından beri antipsikotiklerin kullanımı ile şizofreni tedavisinde bir çığır açılmıştır. Bu 70 yıla yakın sürede birçok yeni ilaç ortaya çıkmıştır. İlaçlar, sanrılar, varsanılar, dezorganizasyon gibi belirtileri ve bunlarla bağlantılı ajitasyon ve saldırganlık gibi davranışları iyiye götürmekle kalmaz, koruma tedavisinde hastalık tekrarını da azaltırlar. Negatif belirtiler ve bilişsel bozukluklarda etkililikleri pozitif belirtilerde olduğu kadar yüz güldürücü değildir (4, 18).

1950'lerde klorpromazinin bulunması ile birinci kuşak antipsikotikler kullanıma girmiş, 1990'da klozapin ile de ikinci kuşak antipsikotiklerin piyasaya girme süreci başlamıştır. D2 reseptör antagonizması tüm antipsikotiklerin paylaştığı ortak bir farmakodinamik özelliktir. Görüntüleme çalışmalarında, striatumdaki D2 blokajı %65 oranında olduğunda antipsikotik etkinin ortaya çıktığı birçok kez gösterilmiştir. Şizofreni tedavisinde tek antipsikotik ilaçla ve etkili oldukları en düşük dozda tedavi sürdürülmelidir. Antipsikotikleri çeşitli yan etkileri olabildiği için hastaların bedensel sağlığı da yakından takip edilmelidir (4, 18).

2.1.8.2. Elektrokonvülsif Terapi

Şizofrenide EKT uygulanması artık yaygın kullanılan bir yöntem olmaktan çıkmıştır. İlaç tedavisine dirençli, çok ajite, intihar riski yüksek ya da katatonik hastalarda uygulanabilir. Tedaviye direnç durumlarında klozapinle birlikte uygulandığında bazı hastaların fayda gördüğü gösterilmiştir (4).

2.1.8.3. Psikososyal Yaklaşımlar

Şizofrenide ilaçlar tedavinin ana ögesi olmasına rağmen sadece ilaç tedavisi yeterli olmamaktadır. Sadece ilaç tedavisi gören hastalarda bir yıl içinde relaps ve yeniden hastaneye yatma olasılığı %40 dolayında iken, ek olarak hasta ve ailesine yönelik destekleyici psikoterapi ve eğitim uygulandığında bu oran %20'ye düşmektedir (163). Şizofrenide başlıca psikososyal yaklaşımlar; bilişsel davranışçı terapi, destekleyici terapi, sosyal beceri eğitimi ve aile psikoterapisidir.

2.2. Şizofreni ve İşlevsellik

İşlevsellik geniş anlamıyla çalışabilme, kişilerarası ilişkileri sürdürebilme ve kendine bakabilme yetisi olarak tanımlanabilir. Sosyal işlevsellikte bozulma şizofreninin tanımlayıcı ve hastalık boyunca süren özelliklerinden birisidir. Her şeyden önce DSM gibi modern sınıflandırma ve tanı koyma sistemlerine göre sosyal işlevsellikte bozulma şizofreni tanısı koyabilmek için aranan bir ölçüttür (164). Buna ek olarak, sosyal işlevsellikte bozulma şizofrenide sıklıkla hastalık başlangıcından önce var olan ve uzun dönemde hastalık gidişini öngören özelliklerden birisidir (165, 166).

Şizofrenide sosyal işlevselliğin; negatif ve pozitif semptomlar, duygudurum, sosyal davranışlar ve çevresel faktörlerden etkilenebildiği gösterilmiştir (167). Halüsinasyon ve sanrıların şizofreni semptomatolojisinin merkezinde yer almasına rağmen, rezidüel pozitif semptomlar hastaların sosyal yetersizlikleriyle ilişkilendirilmemiştir (168). Bununla birlikte, hastaların negatif semptomlarının şiddeti, topluma uyum, sosyal beceri ve yaşam kalitesi ile ölçülen sosyal yetiyitimi derecesi ile ilişkilendirilmiştir (169-171). Şizofreni hastalarında, genel öznel yaşam kalitesiyle olan güçlü ilişkisi nedeniyle depresif belirtilere odaklanılması gerektiği öne sürülmüştür (172).

Sosyal davranışlar, sosyal algılama ve kognitif fonksiyonlar tarafından belirlenir (173). Sosyal algı, herhangi bir sosyal durumda içinde bulunulan ortam ve diğerlerinin duygusal yanıtı gibi göstergelerin algılanabilmesidir (164). Şizofrenili bireylerde sosyal ipuçlarını yakalamada ve kişilerin yüzlerindeki duygu dışavurumunu algılamada problemler tespit edilmiş; yüzdeki duygu dışavurumunun algılanmasındaki bozukluk sosyal işlevsellikte bozulmayla ilişkilendirilmiştir (174, 175). Sosyal algı ile bilgi elde edildikten sonra sosyal

amaçları elde etmek için çözüm üretilmesiye bilişsel fonksiyonlar ile ilişkilidir (164). Nörobilişsel işlevler arasında özellikle işlem belleği, sözel bellek, dikkat ve yürütücü işlevlerin şizofrenide sosyal işlevselliği öngördüğü saptanmıştır (176). Bilişsel bozukluk, gerçek dünyadaki işlevsellikte yetiyitiminin önemli bir belirleyicisidir ve bilişsel bozuklukları ve işlevsel yetiyitimini hedef alan müdahaleler araştırılmıştır (177).

Şizofrenide sosyal işlevselliğin değerlendirilmesi için Sosyal İşlevsellik Ölçeği (SİÖ), Bireysel ve Sosyal Performans Ölçeği gibi ölçekler kullanılabilir.

Erken tanı ve uygun tedavi, şizofreninin semptomlarını hafifletebilir ve sosyal işlevselliği artırabilir. Psikososyal terapiler, sosyal becerilerin geliştirilmesi, iş bulma ve koruma gibi günlük yaşam becerilerinin öğretilmesi ve destekleyici grup terapileri, aile destek grupları ve topluluk kaynakları şizofreni hastalarının işlevselliğini arttırmada önemli bir rol oynayabilir.

2.3. Şizofreni ve İçgörü

Psikiyatride içgörü, hastanın ruhsal belirtilerinin akıl hastalığının göstergesi olduğunu ve bu belirtilerin tedavi gerektirdiğini fark etme kapasitesini ifade eder. Artık bilişsel işlevlerde bozulma ile ilişkili olduğu ve tedaviye uyumsuzluğu ve dolayısıyla hastaneye zorunlu yatış ve tedaviyi öngördüğü bilinmektedir. Zayıf içgörünün altında yatan nöral mekanizma aydınlatılmaya başlanmıştır ve öz farkındalık, öz izleme, empati ve zihin teorisindeki eksikliklerle daha geniş bir şekilde bağlantılı olduğu ileri sürülmüştür (13).

Öz farkındalık, temel bir insan yeteneğidir. Kişinin kendi varlığını ve deneyimini ve başkalarının varlığını ve deneyimini tanıma yeteneğini ifade eder. Kişinin kendi hayatındaki olayları izleme yeteneği ve bu bilgiye dayalı olarak gelecekle ilgili kararlar alma becerisini içerir. Dahası öz farkındalık, bu benlik ve başkalarına ilişkin farkındalığı diğer insanlara iletme yeteneği içerir (13).

İçgörü; iç gözlem, empati ve bağlantı kurma kapasitesidir; yalnızca bireyin kendisini olduğu gibi görme değil aynı zamanda başkalarının gördüğü gibi görme ve başkalarını oldukları gibi görmedir çünkü onlar bireyin kullandığı aynı zihinsel mekanizmaların repertuarından geçerler. İçgörü, insanın kendisini tanımasının doğrudan ürünüdür. İçgörü,

çoğu psikiyatrist tarafından çok değer verilen bir niteliktir, çünkü içgörüye sahip olmak ile daha iyi yaşam kalitesi arasında güçlü bir bağlantı olduğu varsayılmaktadır (13, 178).

Jaspers psikiyatride içgörü klinik olarak tanımlayan ilk araştırmacılarından biridir, içgörü günümüzde yerleşmiş anlamı ile bir bütün olarak hastalığının farkında olma, hastalığının belirtilerinin farkında olma olarak tanımlamıştır. Jaspers'e göre psikotik hastalarda içgörü geçici olarak görülebilir, hastalar bazı durumlarda hezeyan ya da varsanılarının gerçekdışı olduğunu fark edebilir, ancak bu sadece bir süre içindir sonra tekrar bu farkındalıklarını yitirirler (13).

İçgörü psikiyatride dar anlamı ile kullanıldığında içgörü değerlendirmesinin gerçeği değerlendirme ile doğrudan ilgili olduğu, içgörünün nevrozu psikozdan ayıran anahtar bir özellik olduğuna inanılmıştır. Temel psikiyatri kitapları içgörü ruhsal muayenenin hastanın ruhsal durumu hakkında bilgi veren önemli bir bölümü olarak tanımlamaktadır (13).

Hastasına olası bir akıl hastalığında daha iyi yardımcı olabilmesi için psikiyatrist, hastanın hastalığıyla ilgili görüşleri hakkında özel sorular sorar. Bunlar arasında hastalığı kabul etme derecesi, hastalığa karşı tutumları, hastalığının mevcut yetenekleri ve gelecekteki beklentileri üzerindeki etkilerini anlaması yer almaktadır. Bütün bunlar, durumuna ilişkin içgörünün değerlendirilmesine katkıda bulunur (13).

Tüm akıl hastalıkları, hastanın dünya görüşünü ve koşullarla başa çıkma kapasitesini değiştirecektir. İçgörünün değerlendirilmesi, hastanın bu değişimin farkındalığını ve değişime uyum sağlama yeteneğini ölçer. İçgörünün doğasını belirlemek için bir değerlendirme çizelgesi oluşturulmuş ve nicel içgörü kaybı psikopatolojinin derecesi ile korelasyon göstermiştir (13, 179).

Psikotik bozukluğu olanların büyük çoğunluğunun zayıf içgörüsü olduğu birçok çalışmada bildirilmiştir. WHO'nun 1973'te şizofreni ile ilgili gerçekleştirdiği uluslararası bir araştırmada psikotik hastaların %97'sinin içgörüsünün olmadığı bildirilmiştir (13, 180). Benzeri sonuçlar kronik olarak hospitalize edilmiş hastalarda gösterilmiştir (181). Bu görüş daha sonraki birkaç çalışmada eleştirilmiş, bunun yerine içgörünün tek bir olgu değil birkaç alt boyutun birleşiminden oluşan bir yapı olduğu fikri ağırlık kazanmıştır (182, 183).

Daha geniş bir anlamda kullanıldığında Gestalt psikologlarına göre içgörü bir farkındalık yaşantısıdır. Psikanalitik yaklaşıma göre içgörü bilinçdışı dürtü ve çatışmaların

farkında olmak anlamına gelir. İçgörü psikanalitik yazarlar tarafından entelektüel ve emosyonel içgörü olarak ayrılmış, entelektüel içgörü yüzeysel ve boşa oluşturulan kaçınılması gereken bir özellik olarak nitelendirilmiştir. Gerçek emosyonel içgörü oluşturulması psikanalitik tedavinin önemli bir amacıdır (13).

DSM şizofrenide içgörü konusundan şöyle söz eder: “Şizofreni hastalarının çoğu psikotik bir hastalıkları olduğu gerçeğine karşı zayıf bir içgörüyü sahiptirler. Kanıtlar zayıf içgörünün bir savunma mekanizması değil, hastalığın bir belirtisi olduğunu öne sürer.” İçgörünün klinik bağıntıları üzerine yapılan araştırmaların çoğunun şizofreni hastalarında yapılmış olması şaşırtıcı değildir. Zayıf içgörünün, kadınlarda daha fazla olduğu, zayıf işlevsellik, kronik gidiş, düşük ve yüksek depresyon düzeyleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (13, 184).

Keshavan ve arkadaşlarının birçok değişkeni değerlendirdikleri çalışmalarında şizofrenide içgörünün, yaş, cinsiyet, başlangıç yaşı ve eğitim düzeyi ile alakalı olmadığı sonuçlarına varılmış ve bu sonuçlar desteklenmiştir (184, 185). Birçok çalışma içgörü ve yaş arasında ilişki bulamamışken Collins ve arkadaşları daha yaşlı kişilerin daha fazla içgörü sahibi olduklarını bulmuştur (186).

Temel olarak frontal korteksin aracılık ettiği içgörünün orbitofrontal korteks (OFK) ve DLPFK ile ilişkili olduğu bulunmuştur (187). İçgörü eksikliği ile frontal kortikal atrofi arasında bağlantıya rastlanılmış, ruhsal hastalık farkındalık boyutu başta olmak üzere, içgörü eksikliği prefrontal gri madde hacmindeki küçülme ile ilişkili bulunmuştur (188).

Şizofreni ilgili yapılan bir araştırmada, içgörü kaybı ya da kısmi içgörü oranı yaklaşık %50 bulunmuş (189). Yapılan birçok çalışma içgörü düzeyinin yaşam kalitesini etkilediğini vurgulamış, içgörüde iyileşmenin sosyal işlevselliği arttırabileceğinin altına çizmiştir. Buna ek olarak içgörü azlığı yada kaybı tedaviye uyumu bozduğu, hospitalizasyon oranını arttırdığı, psikososyal işlevsellikte düşüş ve kötü prognoz ile ilişkili olduğu birçok araştırma tarafından belirtilmiştir (190, 191).

İçgörünün azalmış olması nöropsikolojik yetersizliklerle ilgili olabileceği öne sürülmüştür. Bu öneriyi destekleyen araştırmalar vardır, buna karşın bu soruları inceleyen çalışmalardan biri ise bu iki boyutun birbiri ile bağlantısız olduğunu ileri sürmüştür. Bu çalışmada 75 şizofreni, şizoaffektif bozukluk ve psikotik özellikli affektif bozukluk

incelemeye alınmış ve yatarak tedavi sonrası ayaktan 6 ay izlenmiştir. Kesitsel değerlendirmede içgörü boyutu ile bilişsel performans arasında ilişki kurulamamış, izlemde bilişsel performanstaki değişimlerle içgörü arasında bir ilişki gösterilememiştir (192).

Aleman ve arkadaşları tarafından sistematik gözden geçirme ile içgörü ve nörokognitif performans değerlendirmesinin yapıldığı 2354 kişiyi içeren 35 çalışma incelenmiştir. Elde edilen verilerin metaanalizi sonucunda nöropsikolojik işlev bozukluğu; özellikle set değiştirme ve hata izleme performansında eksiklik, içgörü azlığı ile bağlantılı bulunmuştur (193).

İçgörü ölçümü yapılırken; içgörünün karmaşık ve çok boyutlu olduğu, kültürel faktörlerin hesaba katılması gerektiği, akıl hastalıklarının tezahürüne göre değişebileceği göz önünde bulundurulmalıdır. İçgörü ve Tedavi Tutumları Anketi(ITAQ), Psikozda İçgörünün Değerlendirilmesi Çizelgesi, Ruhsal Bozukluğun Farkında Olmamayı Değerlendirme Ölçeği, Global İçgörü Ölçeği, Beck Bilişsel İçgörü Ölçeği gibi ölçekler içgörünün niceliksel ölçümlerinde kullanılabilecek ölçek tipleridir (13).

2.4. Şizofreni ve Nöropeptid Y

Nöropeptidler, sinaptik aktiviteyi modüle etmek için doğrudan veya dolaylı olarak işlev gören kısa amino asit dizileridir. Ek olarak, nöropeptidler birincil nörotransmitterler olarak da işlev görebilir (7). Nöropeptidler nöronların hücre gövdelerinde sentezlenir ve genellikle nöronal elektriksel uyarıdan sonra veziküllerde depolanır ve veziküllerden salınırlar. Buna ek olarak, beyinde yaygın olarak dağılırlar ve çoğunlukla dopamin, serotonin, glutamat veya GABA gibi monoaminerjik veya mono-asiderjik nörotransmitterlerle birlikte bulunurlar. Nöropeptidler, parakrin veya nöroendokrin tarzda spesifik reseptörlerine bağlanarak işlev görürler ve daha sonra onları daha küçük parçalara ayırabilen, farklı işlevlere sahip yeni peptitler oluşturabilen veya nöropeptidlerin eylemlerini sonlandırabilen enzimler (çoğunlukla peptidazlar) tarafından inaktive edilir veya dönüştürülürler (8).

Nöropeptidler, sinir sistemi boyunca önemli modülatör roller oynar, doğrudan etkileyiciler olarak veya diğer nöropeptid ve nörotransmitter sistemleriyle etkileşimli ortaklar olarak işlev görür. Öğrenme, hafıza ve duygularla ilgili limbik beyin alanları nöropeptidler açısından özellikle zengindir (9).

Nöropeptidlerin işlevi, hayvan modellerinde davranış değişiklikleri olarak makro ölçekte gözlemlenebilir. Bununla birlikte, moleküler ölçekte, belirli bir nöropeptidin işlevi, belirli bir post-translasyonel modifikasyon nedeniyle veya farklı bir hücre tipi veya dokudaki konumu nedeniyle tamamen farklılık gösterebilir. Nöropeptidlerin hayvan davranışlarının modülatörleri olarak rolünü destekleyen önemli miktarda prelinik ve klinik veri bulunmaktadır. İnsanlarda ve hayvan modellerinde yapılan çalışmalar şizofreni gibi psikiyatrik bozuklukların patofizyolojisinin nöropeptid sinyalizasyonundaki eksiklikleri içerebileceğini ve şizofreni ile oldukça ilgili olan mezostriat ve mezo kortikolimbik devrelerde bozulmuş dopaminerjik nörotransmisyonu yol açabileceğini göstermektedir. Ayrıca, peptit ilaçlar olarak yeni tedavilerin geliştirilmesi için potansiyel hedefler ve çok çeşitli merkezi sinir sistemi bozukluklarını tedavi etmek için yenilikçi farmakolojik stratejiler olarak tanımlanmıştır. Dolayısıyla son yıllarda, şizofreni ve diğer merkezi sinir sistemi bozukluklarında nöropeptidlerin önemi, özellikle dopamin gibi klasik monoaminerjik nörotransmitterlerin sinyalizasyonunu modüle etme yetenekleri nedeniyle kabul edilmiştir (8).

Kümülatif kanıtlar, nöropeptidlerin şizofreni patofizyolojisinde rol oynadığını göstermektedir. Nöropeptid Y(NPY), domuz beyininden izole edilmiş ve daha sonra memeli merkezi ve periferik sinir sistemlerinde yüksek konsantrasyonlarda bulunan ve geniş çapta dağılmış, yüksek düzeyde korunmuş 36-kalıntılı bir peptittir (10).

NPY, merkezi sinir sisteminde (MSS) ve sempatik ganglionlarda yaygın olarak ifade edilir. NPY immüno pozitif nöronlar ön beyin limbik yapılarında ve beyin sapında bol miktarda bulunur. NPY ekspresyonu kolesistokin ve somatostatin ekspresyonunu geçerek amigdala, nükleus akumbens, çeşitli hipotalamik çekirdekler, korteks ve hipokampus yüksek ekspresyon ile insan beyininde en bol bulunan nöropeptid haline gelir. İnsan beyin dokusunda NPY mRNA'sının incelenmesi, neokorteksin II. ve VI. katmanlarında, dentat girusun polimorfik katmanında, bazal ganglionlarda ve amigdalada bolluk olduğunu ortaya koymaktadır. Kemirgenlerde hipotalamus, amigdala, korteks, hipokampus, nükleus akumbens, periaquaduktal gri alan, dorsal rafe nükleusu, ventral medulladaki A1-A3 noradrenerjik hücre grupları ve locus coeruleus'un NPY eksprese ettiği bildirilmiştir. Periferik olarak, NPY sempatik sinirlerde, adrenal bez sinir liflerinde ve adrenal kromaffin hücrelerinde eksprese edilir. Akciğer, idrar yolu, dalak, kan damarları ve üreme organları gibi ektranöral dokular da NPY eksprese eder (11).

NPYerjik sistem, örneğin gıda alımının düzenlenmesi, cinsel davranış, bilgi işleme, biliş, öğrenme ve hafıza, sempatik aktivite ve uyku düzenlemesinde önemli bir rol oynar. Depresyonun genetik ve çevresel hayvan modellerinde, travma sonrası stres bozukluğu (TSSB) hayvan modelinde, depresif hastalardan alınan BOS'ta ve depresif hastaların ölüm sonrası beyinlerinde seçilen beyin bölgelerinde NPY ekspresyonunun azaldığı bulunmuştur. Sonuç olarak, bozulmuş merkezi NPY sinyali depresyon, anksiyete , şizofreni , alkolizm ve TSSB patofizyolojisinde rol oynayabilir (10). Dahası, genetikten fizyolojiye kadar biriken veriler, NPY'yi insanlarda potansiyel bir 'strese dayanıklılık' faktörü olarak göstermektedir. NPY'nin insanlarda stresin davranışsal etkilerindeki rolü, askeri hayatta kalma eğitimi alan askerlerde aşırı sorgu stresinin ardından plazma NPY'yi ölçen çalışmalarla desteklenmektedir. Daha yüksek NPY'ye sahip bireyler 'strese dayanıklı' ve daha iyi performans puanlarına sahipken, daha düşük NPY disosiyasyon semptomlarıyla ilişkiliydi. NPY ekspresyonunda ki bireyler arası varyasyonun insanlarda duygu ve stres dayanıklılığını kontrol ettiği bildirilmiştir. Haplotip odaklı NPY ekspresyon analizi, düşük NPY eksprese eden bireylerin amigdalada daha yüksek aktivite ve artan duygusal reaktivite gösterdiğini ortaya koymuştur. İlginç bir şekilde, NPY ekspresyonu sürekli kaygı ile ters orantılıdır. Dolayısıyla, düşük NPY seviyeleri insanlarda stres direncinin azalmasıyla ilişkili olabilir. NPY sisteminin, amigdala, stria terminalisin yatak çekirdeği ve beyin sapı gibi beyin bölgelerinde kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH) ve norepinefrin (NE) gibi prostres vericilerinin aktivitesini kontrol ederek MSS aktivitesini azaltan fizyolojik bir 'fren' sistemi olarak çalıştığı gösterilmiştir (11).

NPY'nin şizofrenideki rolü üzerine yapılan araştırmalar karışık sonuçlar vermiştir. Bazı çalışmalar şizofreni hastaları ile sağlıklı kontroller arasında NPY seviyelerinde herhangi bir farklılık bulmazken, diğerleri belirli bir NPY gen polimorfizmi ile bozukluk arasında potansiyel bir ilişki olduğunu bildirmiştir (194, 195). Ayrıca, NPY şizofreni ile ilişkili davranışların potansiyel bir modülatörü olarak tanımlanmıştır (196). NPY'nin şizofrenideki rolünü ve bir biyobelirteç veya terapötik hedef olarak potansiyelini netleştirmek için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Evreni ve Örneklemi

Araştırmada hasta grubuna seçilecek olan katılımcılar, Karadeniz Teknik Üniversitesi (KTÜ) Tıp Fakültesi Psikiyatri Polikliniği'ne Temmuz 2023 - Ekim 2023 tarihleri arasında ayaktan başvuran, en az bir klinisyen tarafından klinik görüşme ile değerlendirilerek DSM-5'e göre Şizofreni tanısı konulan, araştırmayı yapan araştırma görevlisi tarafından yapılan ikinci bir görüşme ile DSM-5'e göre Şizofreni tanısı teyit edilen, dahil etme kriterlerini karşılayan, dışlama kriterlerini içermeyen, en az 3 ay remisyon döneminde olan ve çalışmaya katılmayı kabul eden hastalardan oluşturulmuştur.

Araştırmaya KTÜ Tıp Fakültesi Psikiyatri Polikliniğine Temmuz 2023 - Ekim 2023 tarihleri arasında ayaktan başvuran ve şizofreni tanısı ile takip edilen ve remisyon döneminde olan 40 hasta dahil edilmiştir ve çalışma 40 hasta ile tamamlanmıştır.

Kontrol grubu olarak; hasta grubu ile yaş, cinsiyet ve eğitim düzeyi açısından eşleştirilmiş, dahil etme kriterlerini karşılayan, dışlama kriterlerini içermeyen ve çalışmaya katılmayı kabul eden 40 sağlıklı gönüllü dahil edilmiştir.

3.1.1. Hasta Grubu İçin Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

1. DSM-5 kriterlerine göre Şizofreni tanısı almış olması
2. 18 ile 65 yaş arası olmak,

3. Remisyonda olmak (Andreasen kriterlerine göre)
4. Son 3 aydır klinik açıdan stabil olmak (ilaç değişimi veya yatış gibi müdahalelere gereksinim olacak şekilde belirtilerde değişimin olmaması)
5. Okur yazar olmak, uygulanan testlerde sözel iletişim kurabilme becerisine sahip olmak
6. Katılımcının çalışmaya katılım konusunda gönüllü olmak ve gönüllü onam formunu imzalamak (vesayet altında olanların vasilerinin de onay vermesi aranmıştır).

3.1.2. Hasta Grubu İçin Dışlama Kriterleri

1. DSM-5 kriterlerine göre kişilik bozuklukları dahil Şizofreni dışında psikiyatrik bozukluğu olması
2. Son 3 ay içinde klinik açıdan stabil olmaması
3. Remisyonda olmaması
4. 18 yaş altı ve 65 yaş üstünde olması
5. Demans ve diğer organik mental bozukluğun olması
6. Ağır kafa travması öyküsü, epilepsi ve başka bir major nörolojik bozukluk varlığı
7. Alkol ya da madde kullanım bozukluğu olması
8. Mental retardasyonu olması
9. Bilinen kronik inflamatuvar hastalık, kanser, allerjik veya immünolojik bir hastalığın bulunması (ülseratif kolit, sistemik lupus eritematozus gibi)
10. Aktif bir enfeksiyon hastalığı varlığı
11. Aktif olarak antibiyotik, anti-inflamatuvar ve immünsupresan grubu ilaç kullanımı (NSAİİ ve steroid kullanımı gibi)
12. Benzodiazepin kullanımı (reaksiyon sürelerine etkileri nedeniyle)
13. Katılımcının çalışmaya katılım konusunda gönüllü olmaması

3.1.3. Kontrol Grubu İçin Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri:

1. Hasta grubuyla yaş, cinsiyet ve eğitim düzeyi açısından benzer
2. 18-65 yaş aralığında olmak
3. Katılımcının çalışmaya katılım konusunda gönüllü olması
4. Uygulanan bilişsel testler ve ölçeklerde sözel iletişim kurabilme becerisine sahip olmak

3.1.4. Kontrol Grubu İçin Çalışma Dışı Tutulma Kriterleri

1. DSM-5'e göre tanı konulan psikiyatrik hastalık varlığı
2. Madde kullanımı olması
3. Demans ve diğer organik mental bozukluğun olması
4. Ağır kafa travması öyküsü, epilepsi ve başka bir major nörolojik bozukluk varlığı
5. Bilinen kronik inflamatuvar hastalık, kanser, allerjik veya immünolojik bir hastalığın bulunması (ülseratif kolit, sistemik lupus eritematozus gibi)
6. Çalışmaya dahil edildiği sırada herhangi bir enfeksiyon tablosunun olması (Katılımcılardaki olası enfeksiyon tablosu klinik olarak örneğin; ateş, ishal, son 1 haftadır antibiyotik kullanımı vb. sorgulanacaktır.)
7. Aktif olarak antibiyotik, anti-inflamatuvar ve immunsupresan grubu ilaç kullanımı (NSAİİ ve steroid kullanımı gibi)

3.2. Araştırmanın İzinleri ve Finansman

Araştırmanın tıbbi açıdan etik kurul onayı 2023/150 protokol numarası ile KTÜ Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan alınmıştır. Destek ve finansman KTÜ Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi (BAP) tarafından hızlı destek projesi (BAP02) kapsamında sağlanmıştır. Çalışmaya dahil edilme ölçütlerini karşılayan hastalara ve sağlıklı kontrol grubundaki katılımcılara araştırmanın amacı ve yöntemi hakkında sözel ve yazılı bilgi verildikten sonra sözel ve yazılı onamları alınmıştır.

3.3. Klinik Değerlendirme ve Ölçek Uygulanması

3.3.1. Yarı Yapılandırılmış Veri Formu

Katılımcıların sosyodemografik özellikleri (örneğin yaş, cinsiyet, eğitim durumu, medeni hal, meslek vb), boy, kilo, vücut kitle indeksi (VKİ), sigara ve alkol-madde kullanımı bilgileri araştırmacı tarafından hazırlanan yarı yapılandırılmış veri formuna kaydedilmiştir. Bu form ile hasta grubunun hastalıkla ilişkili bilgileri de (ilk tanı yaşı, tedavi başlangıcına kadar geçen süre, yatış sayısı vb.) kaydedilmiştir.

3.3.2. Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (Positive and Negative Syndrome Scale; PANSS)

Çalışmada hasta grubuna, hastalık derecelerini, klinik semptomların niteliği ve şiddeti, remisyon durumunun tespiti için PANSS ölçeği uygulanmıştır. Kay ve arkadaşları tarafından geliştirilen PANSS ölçeği toplam 30 madde ve pozitif belirtiler ölçeği, negatif belirtiler ölçeği ve genel psikopatoloji ölçeği olmak üzere 3 alt ölçekten oluşur. Ölçeğin her bir maddesi görüşmeci tarafından, belirti şiddetine göre, 1-7 arası puanla değerlendirilir (197). Şizofreni için hafif hasta yaklaşık olarak PANSS toplam puanı 58'e, orta derecede hastalık düzeyi PANSS puanı 75'e, belirgin derecede hastalık düzeyi PANSS puanı 95'e ve ağır hastalık PANSS puanı 116'ya karşılık gelmektedir (198). Ölçeğin Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Kostakoğlu ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (199).

3.3.3. Beck Bilişsel İçgörü Ölçeği (Beck Cognitive Insight Scale; BCIS, BBIÖ)

Beck ve arkadaşları tarafından bilişsel açıdan içgörünün "kendini ifade etme" ve "kendinden eminlik" iki alt boyutunu tanımlayarak değerlendirme için bir içgörü ölçeği geliştirilmiştir (200).

Ölçek 4 dereceli Likert tipinde, 15 maddeden oluşan bir öz bildirim ölçeğidir. Skorlama, 0: hiç katılmıyorum, 1: çok az katılıyorum, 2: epeyce katılıyorum, 3: tamamen katılıyorum şeklinde her madde için 0 ile 3 puan arasında değerlendirilir. Ölçekteki 15 maddeden 9'u (1, 3, 4, 5, 6, 8, 12, 14 ve 15. maddeler) kişinin kendi hakkında düşünme alt ölçeğini, 6'sı (2, 7, 9, 10, 11 ve 13. maddeler) ise kendinden emin olma alt ölçeğini oluşturur. Ölçek total skoru, kendi hakkında düşünme alt ölçeği toplam puanından kendinden emin olma alt ölçeği toplam puanının çıkarılmasıyla sağlanır. Yüksek skorlar içgörünün derecesinin iyi olduğuna, düşük skorlar ise zayıf içgörüye işaret eder. Ölçeğin Türkçe formunun geçerlik ve güvenilirlik çalışması Aslan ve Türkçapar tarafından yapılmıştır (201).

3.3.4. Bireysel ve Sosyal Performans Ölçeği (Personal and Social Performance Scale, PSP)

Bireysel ve Sosyal Performans Ölçeği (Personal and Social Performance Scale, PSP), Morosini ve arkadaşları tarafından geliştirilmiş, görüşmecinin değerlendirdiği bir ölçektir. Morosini ve arkadaşları tarafından PSP ölçeğinin geliştirilme nedeni; DSM'nin öngördüğü tüm işlevsellik alanlarını araştırması, belirti şiddetinden etkilenmemesi ve aynı zamanda kısa, doğru ve duyarlı bir değerlendirme sağlaması olarak belirtilmiştir (202).

PSP, 1 ile 100 arasında bir bireysel ve sosyal işlevsellik puanı vermektedir ve yüksek puan iyi işlevselliği göstermektedir. Bu genel değerlendirme üç basamakta yapılmaktadır: Birinci basamakta, dört boyutta altılı sıralı (yok ile çok şiddetli arasında) değerlendirme ile işlevsellik düzeyi belirlenir. Bu dört boyut sosyal açıdan yararlı etkinlikler, bireysel ve sosyal ilişkiler, öz-bakım ve rahatsız edici ve saldırgan davranışlar boyutlarıdır. Her bir boyut değerlendirildikten sonra, bu boyutların bozulma derecelerinin kombinasyonlarına göre her biri 0 ile 10 puan arasında değerlendirmeler yapılır. Bu değerlendirmeler için ayrıntılı bir yönerge bulunmaktadır. Buradan yola çıkarak, klinisyenin genel yargısını da hesaba katan bir işlevsellik puanı verilir. Bu puanlamada, hastanın intihar davranışı ve riski değerlendirme dışıdır. Bu puanın karşılık geldiği işlevsellik düzeyi ise; 71- 100 arası puan tam işlevsellik veya çok hafif düzeyde işlevsellik yitimi, 51-70 arası puan; açıkça veya belirgin düzeyde işlevsellik yitimi ve 50 puanın altında düzey ise; şiddetli veya aşırı şiddetli işlevsellik yitimi olarak kabul edilmektedir. PSP ile gündelik uygulamada çok pratik biçimde değerlendirme sağlandığı gibi, değişimi çok iyi ölçtüğü, farklı şiddet düzeylerini oldukça hassas biçimde ayırt ederek değerlendirdiği gösterilmiştir (203). Ölçeğin Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Aydemir ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (204).

3.3.5. Nöropsikolojik Testler

Hasta grubu ve kontrol grubuna bilişsel işlevlerini değerlendirmek için nöropsikolojik testlerden Wisconsin Kart Eşleme Testi (WCST), İşitsel Sözel Öğrenme Testi (Auditory Verbal Learning Test; AVLT), Stroop Testi ve İz Sürme Testi A ve B (Trail Making Test; TMT) uygulanmıştır.

3.3.5.1. Wisconsin Kart Eşleme Testi (WCST, WKET)

Wisconsin Kart Eşleme Testi (WKET), ilk olarak Grant ve Berg tarafından 1948 yılında geliştirilmiş, Milner'in 1963 yılında düzeltme kriterleriyle standart versiyon haline getirilmiş ve Heaton tarafından 1981 yılında kısaltılmış versiyonu literatüre sunulmuştur (205-207).

WKET araştırma ve klinik uygulamalarda bilişsel esnekliği ve daha geniş anlamda dikkat, hafıza ve örtük öğrenme dahil olmak üzere çoklu yürütücü işlevlerin boyutlarını değerlendirmek için kullanılan popüler bir nörobilişsel testtir. Başlangıçta frontal lob hasarını değerlendirmek için popüler olan WKET, 2005 yılı itibariyle klinik nöropsikologlar tarafından en sık uygulanan yedinci test olmuştur (208).

Bilişsel esneklik, değişen görev ve/veya çevresel taleplere etkili bir şekilde uyum sağlamamıza olanak tanıyan zihinsel yeteneği ifade eder ve üst düzey yürütücü işlevler arasındaki etkileşimden kaynaklandığı düşünülmektedir. Ayrıca, bilişsel esneklik, bireyin bilişsel stratejilerini değiştirmesine, bir nesnenin, fikrin veya karmaşık durumun iki veya daha fazla yönünü aynı anda değerlendirmesine ve davranış stratejilerini uygun şekilde uyarlamasına olanak tanıyan kritik bir bilişsel işlevdir (208).

WKET yedi değişkene kadar sonuç vermektedir. 'Perseveratif tepkiler' ve 'perseveratif hatalar' bilişsel esnekliği değerlendirmek için en yaygın kullanılanlardır, ancak 'tamamlanan kategori sayısı', 'kurulumu sürdürmede başarısızlık', 'ilk kategoriye tamamlamadaki deneme sayısı' ve 'nonperseveratif hatalar' da kullanılmıştır (208).

Bu çalışmada testin bilgisayar formu kullanılmıştır. Ekranda dört adet anahtar kart bulunur. Yanıt kartlarında anahtar kartlara benzeyen ama geometrik şekil, renk ve sayı olarak farklı şekiller bulunur. Katılımcıdan yanıt kartlarını birer birer anahtar kartlardan biriyle eşleştirmesi istenir. Kişiye eşleştirmeyi neye göre yapacağı hususunda bilgilendirme olmayacağı, yalnızca “doğru” ya da “yanlış” geribildiriminde bulunulacağı söylenir. Kişiden ilk olarak renge göre eşleştirme yapması beklenir. Arka arkaya 10 doğru yanıtın ardından uyarı olmadan istenen eşleştirme ilkesi renkten geometrik şekle daha sonra da sayıya değiştirilir. Daha sonra tekrar renk, geometrik şekil ve sayıya göre eşleme yapılması beklenir. Testte zaman sınırlaması yoktur.

Tamamlandığında, aşağıdaki puanların toplamı ve yüzdesi hesaplanır: hata sayısı, perseveratif yanıtlar, perseveratif hatalar, nonperseveratif hatalar ve kavramsal düzey tepki sayısı. Kılavuzda, ham puanları standart puanlara, T puanlarına ve yüzdelik puanlara dönüştürmek için yaşa ve/veya eğitim yılına göre tablolar verilmektedir. Ayrıca, tamamlanan kategori sayısı, ilk kategoriye tamamlama denemeleri, kurulumu sürdürmede başarısızlık (beş veya daha fazla ardışık doğru cevabı takiben bir hata olduğunda) ve öğrenmeyi öğrenme puanları hesaplanabilir ve yüzdelik dilimlere dönüştürülebilir. Bu çeşitli skorlardan

perseveratif hataların, perseveratif olmayan hataların ve tamamlanan kategorilerin sayıları hastanın performansını raporlamak için en yaygın kullanılanlardır (209).

Testin ülkemizdeki standardizasyon çalışması Karakaş ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (210).

3.3.5.2. Stroop Testi

Yönetici işlevleri ölçmede yaygın olarak kullanılan bir diğer nöropsikolojik test Stroop Testi'dir. Bu test algısal kurulumu, değişen talepler doğrultusunda ve bir 'bozucu etki' altında değiştirebilme kolaylığını; alışılmış bir davranış örüntüsünü bastırabilme ve olağan olmayan bir davranışı yapabilme yeteneğini ortaya koyar. Stroop etkisi, rengi söylemeye odaklanan kişide aynı zamanda da renk ismini okuma eğiliminin bulunmasından kaynaklanmaktadır. Her bir alt test için hata ve tepki süresi puanlarının hesaplandığı Stroop Testi'nde bozuk performans, okuma gibi alışılmış (veya otomatik) bir tepkiye karşı koyamama ve bu nedenle de renk söyleme süresinin uzaması veya yanlış rengin söylenmesi şeklinde kendini göstermektedir. WKET ve Stroop Testi'nde genelde, ketleme yeteneği ölçülmektedir. Ancak Stroop Testi'nde ketleme türü, olağan olmayan bir davranışı yapabilmek için, alışılmış bir davranış türünü bastıramama ile ilgilidir (211).

İlk olarak 1935 yılında Stroop tarafından önerilen testin en yaygın versiyonunda, deneklerden üç farklı tabloyu mümkün olduğunca hızlı okumaları istenir. Bunlardan ikisi, katılımcıların siyah mürekkeple basılmış renk adlarını okumaları (W=word) ve farklı renk yamalarını (C=colour) adlandırmaları gereken "uyumlu koşulu" temsil etmektedir. Buna karşılık, üçüncü tablo olan renk-kelime (CW) koşulunda, renk-kelimeler tutarsız bir renk mürekkebiyle basılmıştır (örneğin "kırmızı" kelimesi yeşil mürekkeple basılmıştır). Dolayısıyla, bu uyumsuz koşulda, katılımcılardan kelimeyi okumak yerine mürekkebin rengini adlandırmaları istenmektedir. Başka bir deyişle, katılımcıların daha az otomatik bir görevi (yani mürekkep rengini isimlendirme) yerine getirirken, daha otomatik bir görevden kaynaklanan paraziti engellemeleri gerekmektedir. Daha otomatik olan sürecin engellenmesindeki bu zorluğa Stroop etkisi denir. Test bilişsel müdahaleyi engelleme becerisini ölçmek için yaygın olarak kullanılırken; önceki literatürde dikkat, işlem hızı, bilişsel esneklik ve çalışma belleği gibi diğer bilişsel işlevleri ölçmek için de uygulandığı bildirilmiştir (212).

Testte süre, hata ve hatayı spontan düzeltme puanları değerlendirilir. Stroop testinin türkçe standardizasyon, geçerlik güvenirlik çalışması yapılmıştır (213).

3.3.5.3. İz Sürme Testi (İST) (Trail Making Test; TMT)

İz Sürme Testi (İST) ilk kez 1944’de görsel-motor ve görsel-kavramsal iz sürme testi olarak, Birleşik Devletler Ordusu psikologları tarafından ‘Army Individual Test Battery’nin bir parçası olarak geliştirilmiş; izleyen yıllarda sivil kullanıma sunulmuştur. İST’nin bu ilk hali A ve B olmak üzere iki bölümden (formdan) oluşmaktadır. Bölüm A’da katılımcıların, test formu üzerinde içinde rakamlar (1-2-3-4-.....) bulunan daireleri ardışık ve doğru sırada olacak şekilde çizgi çizerek birleştirmeleri istenmektedir. Bölüm B’de ise, katılımcıların test formu üzerinde içinde rakam ve harfler (1-A, 2-B, 3-C-) bulunan daireleri bir rakam bir harf sırasına uygun, ardışık ve doğru sırada olacak şekilde çizgi çizerek birleştirmeleri istenmektedir. Süreler, süre farkı ve hata puanları değerlendirilmeye alınır (214, 215).

İST klinik nöropsikoloji uygulamalarında en sık kullanılan tarama testlerinden biridir. İST motor bileşenleri olan karmaşık bir görsel tarama testi olup, frontal bölge işlevlerine duyarlıdır. Bu testte başarılı olmak için motor hız, çeviklik ve dikkatli bir katılım gerekmektedir (18). Testin içerdiği bölümlerin (A ve B), zorluk açısından birbirinden farklı olduğu (Bölüm B, Bölüm A’dan daha zor) tepki süresindeki yavaşlama ile gösterilmiştir. Bölüm B’de, harf ve sayıdan oluşan farklı ikili sembol sistemi olması tepki süresinin uzamasına neden olmaktadır (215).

Bölüm B puanından Bölüm A puanının çıkartılması (B-A) ile elde edilen fark puanı temelde İST’nin değerlendirilmesinde yer alan hız bileşeninin etkisini ortadan kaldırmak üzere kullanılmaktadır. Bu puan hem zihinsel yetenek testleri hem de değişik bilişsel bozukluklarla yüksek korelasyon göstermiştir (216).

İST’nin özellikle B Bölümü yürütücü işlevlerden karmaşık dikkat, planlama set değiştirme ve tepki ketlemesinin ölçülmesinde yaygın olarak kullanılan nöropsikolojik bir ölçü aracıdır. Frontal hasarı olan ve olmayan kişilerin Bölüm A’daki performansları arasında fark gözlenmezken, frontal hasarlı kişilerin Bölüm B’deki performanslarının düştüğü gösterilmiştir (217, 218). Buna karşın, frontal hasarı olan hastaların normal deneklerle karşılaştırıldığında hem Bölüm A hem de Bölüm B’de düşük performans gösterdiklerini belirten çalışmalar da mevcuttur (219, 220).

Türkiye’de erişkin ve geriatrik popülasyon üzerine standardizasyon çalışmaları yapılmıştır (215).

3.3.5.4. İşitsel Sözel Öğrenme Testi (Auditory Verbal Learning Test; AVL T)

Sözel malzemeye ilişkin bilgi işleme süreçlerini; sözel öğrenme, serbest hatırlamaya dayanan kısa süreli ve uzun süreli bellek, geriye doğru bozucu etki ve tanıma türü hatırlama gibi birçok yönü ile ölçme gücüne sahip olması ve nispeten kısa sürede uygulanabilir olmasından dolayı, bellek testleri arasında en sık kullanılanlardan biri Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi (Auditory Verbal Learning Test; AVL T)'dir (221).

AVLT dilin alıcı ve motor türlerini içermekte, bu bakımdan da, genelde sol hemisferdeki premotor ve temporal alanlarının işlevselliğine dayanmaktadır (222). Bu doğrultuda, AVL T puanları, sol hemisfer hasarlı hastalarda düşmektedir (223). AVL T performansı en fazla yaş ve eğitim yılı, daha az olarak da zekâ düzeyi ve cinsiyet gibi demografik değişkenlerden anlamlı düzeyde etkilenmektedir (224, 225).

AR-GE çalışmaları devam etmekte olan AVL T'nin içerdiği 20 temel puan bulunmaktadır. AVL T'nin ülkemizdeki formunun öğrenme ve serbest hatırlama formunda tekrarlanan kelimeler, tekrarlanan düzeltilen kelimeler; tanıyarak hatırlama formunda ise doğru ve hata puanlarının türlerine ilişkin puanlar bulunmaktadır.

3.3.6. Biyokimyasal Analizler

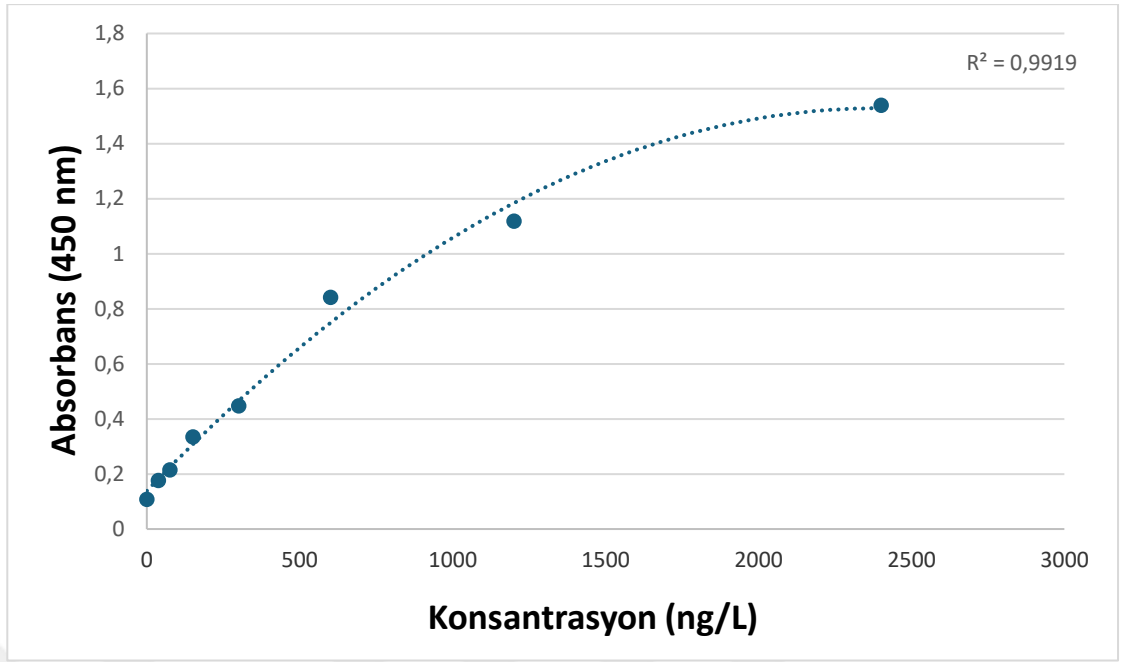
3.3.6.1. Kan Örneklerinin Alınması

Hasta ve kontrol grubunu oluşturan katılımcılardan kan örnekleri klinik değerlendirme ve bilişsel testlerin yapıldığı aynı gün içerisinde saat 08.00 ile 12.00 arasında aç olmak koşuluyla eşleştirilen hastalar ile kontrol gruplarından eş zamanlı olarak onam formu eşliğinde seperatör jelli biyokimya tüpüne alınmıştır. Kan örnekleri oda sıcaklığında 20 dakika bekletilerek koagülasyonu sağlanmıştır. Süre sonunda tüpler 1800×g'de 10 dakika santrifüjlenmiştir. Santrifüj sonrası serum örnekleri dikkatlice kapaklı mikro hacimli tüplere aktarılmış ve çalışılncaya kadar -80°C'de saklanmıştır. Çalışma günü - 80°C'de muhafaza edilen serum örnekleri oda sıcaklığına getirilerek erimeleri sağlanmıştır. Çözülen örnekler vortekslenerek homojen hale getirilmiş ve ticari olarak temin edilen Human neuropeptide Y (NPY) ELISA ölçüm kiti, firmanın önerileri doğrultusunda uyagulanarak Nöropeptid Y ölçümü gerçekleştirilmiştir.

3.3.6.2. Serum Nöropeptid Y Düzeylerinin Belirlenmesi

Serum örneklerindeki NPY seviyeleri, üretici firmanın tavsiyeleri doğrultusunda enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) kit (Bioassay Technology Laboratory (BT LAB), Cat No: E1285Hu, Zhejiang, China) kullanılarak belirlendi. Bunun için sırasıyla aşağıdaki işlemler gerçekleştirildi:

- NPY standartları kit prosedürüne uygun olarak seri dilüsyon ile hazırlandı ve ilgili kuyucuklara 50'şer μL olacak şekilde ilave edildi.
- Örnekler için ayrılan kuyucuklara ise 40'ar μL örnek ve 10'ar μL biyotinlenmiş antikor çözeltisi ilave edildi.
- Standart ve örnek kuyucuklarının hepsine 50'şer μL streptavidin-horseradish peroksidaz (HRP) konjugat çözeltisinden ilave edildi, pleyt folyo ile kapatıldı ve 37°C'de çalkalayıcıda (ShelLab/Sheldon S14-2, Cornelius, USA) 60 dakika inkübasyona bırakıldı.
- Inkübasyon sonrasında pleyt, yıkama tamponu ile mikropleyt yıkayıcısı (BioTek, Winooski, USA) kullanılarak 5 kez yıkandı. Kuyucuklarda kalan artık yıkama tamponu iyice uzaklaştırıldı.
- Her bir kuyucuğa renklendirme için substrat çözeltisinden 100'er μL eklendi ve 37°C'de çalkalayıcıda 10 dakika inkübasyona bırakıldı.
- Süre sonunda her bir kuyucuğa 50'şer μL renklenmeyi durdurma çözeltisi eklendi.
- Örnek ve standart absorbanları mikropleyt okuyucu spektrofotometrede (Bio-Rad, iMark, Tokyo, Japan) 450 nm dalga boyunda okundu.
- Standart konsantrasyonlarına karşı elde edilen absorban değerleri kullanılarak standart eğri oluşturuldu (Şekil 1). Örneklerdeki NPY seviyeleri bu standart eğri kullanılarak hesaplandı ve sonuçlar ng/L birimi ile verildi.



Şekil 1 NPY ölçümünde kullanılan standart grafiği

3.4. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler SPSS yazılımının 23. versiyonu kullanılarak yapılmıştır. Araştırmadaki katılımcıların sosyodemografik ve klinik özellikleri için tanımlayıcı istatistiksel analizler (sayı, yüzde, ortalama, standart sapma vb.) uygulanmıştır. İstatistiksel değerlendirmelerde ölçümle elde edilen verilerin normal dağılıma uygunluğu basıklık ve çarpıklık değerleriyle (± 1.5) incelenmiştir. Normal dağılıma uyan iki gruplu bağımsız değişkenlerin analizinde Student T testi uygulanmıştır. Normal dağılıma uymayan iki gruplu bağımsız değişkenlerin analizinde Mann-Whitney U testi, ikiden çok gruplu bağımsız değişkenlerin analizinde ise Kruskal-Wallis testi kullanılarak gruplar karşılaştırılmıştır. Sürekli değişkenlerin birbiriyle olan ilişkisinin incelenmesinde Spearman korelasyon testinden yararlanılmıştır. Spearman korelasyon analizi sonucundan elde edilen korelasyon katsayısı 0,00-0,30 ise zayıf, 0,30-0,60 ise düşük, 0,60-0,80 orta güçlü, 0,80-1,00 ise çok güçlü korelasyon olarak kabul edilmiştir (226). PSP ve BBİÖ toplam puanını tahmin eden değişkenlerin tespit edilmesi için doğrusal regresyon analizleri uygulanmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,050$ olarak kabul edilmiştir. Katılımcıların şizofreni olup olmasının NPY değeri açısından ilişkisini belirlemede geçerlilik, güvenilirlik, spesifiklik, pozitif prediktif değer, negatif prediktif değerlerinin belirlenmesi için ROC analizi kullanılmıştır.

4.BULGULAR

Çalışmanın örneklem büyüklüğü ekte sunulan Monika Mak ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kronik şizofreni ve kontrol grubu hastalarında Trail Making Test B ölçümleri için Şizofreni grubunda 58.71 ortalama ve -27.63 standart sapma, kontrol grubunda 76.1 ortalama ve -27.59 standart sapma, %95 güven aralığı, %80 güç ile 40 hasta ve 40 sağlıklı kontrol olarak hesaplanmıştır. Çalışmamıza toplam 40 şizofreni hastası ve 40 sağlıklı kontrol alınması planlanmıştır.

4.1. Sosyodemografik Veriler

Hasta grubunun yaş ortalaması $41,98 \pm 9,10$ olup yaş aralığı 24 ile 58'dir. Kontrol grubunun yaş ortalaması $42,03 \pm 9,22$ olup yaş aralığı 23 ile 59'dur. Gruplar arasında olguların yaşları bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,981$). Hasta grubunun eğitim durumu (yıl) ortalaması $12,20 \pm 4,03$ olup eğitim yılı aralığı 2 ile 18'dir. Kontrol grubunun eğitim durumu (yıl) ortalaması $12,20 \pm 4,07$ olup eğitim yılı aralığı 5 ile 18'dir. Gruplar arasında olguların eğitim durumları bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=1,000$). Hasta grubunun 20'si (%50) erkek, 20'u (%50) kadındır. Kontrol grubunun 20'si (%50) kadın, 20'si (%50) erkektir. Gruplar arasında olguların cinsiyet dağılımları bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=1,000$).

Katılımcıların medeni hal dağılımları incelendiğinde; kontrol grubundaki evli olgu oranı (%72,5), hasta grubunda evli olgu oranından (%27,5) hasta grubunda bekar olgu oranı (%57,5), kontrol grubundaki bekar olgu oranından (%20), boşanmış olgu hasta grubunda (%15) olup; kontrol grubundan (%7,5) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ($p<0,001$). Olguların kiminle yaşadığına ilişkin dağılımlar incelendiğinde; her iki grupta da birer kişi yalnız yaşamakta olup diğer katılımcılar aileleriyle yaşamaktaydı. Bu açıdan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık saptanmamıştır ($p=1,000$).

Olguların çalışma durumu dağılımları incelendiğinde; hasta grubu olgularda çalışmama ve malulen emekli olma oranının (%75) kontrol grubu olgulardaki orandan (%7,5), kontrol grubu olgularda çalışıyor olma oranının (%92,5) hasta grubu olgulardaki orandan (%25) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptanmıştır ($p<0,001$).

Katılımcıların gelir düzeyi incelendiğinde; hasta grubunda düşük gelir düzeyine sahip olma (%87,5), kontrol grubuna göre (%27,5); düşük olmayan gelir düzeyi ise kontrol

grubunda (%72,5), hasta grubuna göre (%12,5) istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek olduğu saptanmıştır ($p<0,001$). Grupların sosyodemografik verilerine ilişkin değerlendirmeler Tablo 1’de gösterilmiştir.



Tablo 1 Sosyodemografik Verilere İlişkin Gruplar Arasındaki Karşılaştırmalar

		Hasta	Kontrol	p
Yaş	Ort±SS (min-max)	41,98±9,10 (24-58)	42,03±9,22 (23-59)	0,981*
Cinsiyet (n(%))	Erkek	20 (%50)	20 (%50)	1,000**
	Kadın	20 (%50)	20 (%50)	
Medeni Hal	Evli	11 (%27,5)	29 (%72,5)	<0,001**
	Bekar	23 (%57,5)	8 (%20)	
	Boşanmış	6 (%15)	3 (%7,5)	
Eğitim Süresi (Yıl)	Ort±SS (min-max)	12,20±4,03 (2-18)	12,20±4,07 (5-18)	1,000*
Kiminle Yaşıyor	Yalnız	1 (%2,5)	1 (%2,5)	1,000**
	Aile	39 (%97,5)	39 (%97,5)	
Yaşadığı Yer	Kentsel	31 (%77,5)	36 (%90)	0,225**
	Kırsal	9 (%22,5)	4 (%10)	
Çalışma Durumu	Çalışıyor	10 (%25)	37 (%92,5)	<0,001**
	Çalışmıyor	24 (%60)	3 (%7,5)	
	Malulen Emekli	6 (%15)	0 (%0)	
Gelir Düzeyi	Düşük	35 (%87,5)	11 (%27,5)	<0,001**
	Düşük Olmayan	5 (%12,5)	29 (%72,5)	

*Student t Testi **Fisher'in Kesin Testi

4.2. Klinik Veriler

Gruplar arasında VKİ değerleri, sigara kullanımı ve sıklığı açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Alkol kullanımı kontrol grubunda (%20), hasta grubuna (%0) göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptanmıştır ($p=0,005$). Suisid öyküsü incelendiğinde; hasta grubunda (%25), kontrol grubuna göre (%2,5) istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p=0,007$). Hasta grubunda suisid sayısı ortalaması $0,33\pm0,66$ olup girişim sayısı aralığı 0 ile 3'tür. Kontrol grubunda suisid sayısı ortalaması $0,1\pm0,63$ olup girişim sayısı aralığı 0 ile 4'tür. Gruplar arasında olguların suisid sayısı bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p=0,005$). Gruplar arasında klinik verilere ilişkin değerlendirmeler Tablo 2' de gösterilmiştir.

Tablo 2 Klinik Verilere İlişkin Gruplar Arasındaki Karşılaştırmalar

		Hasta	Kontrol	p
VKİ (kg/m²)	Ort±SS (min-max)	28,56±6,07 (18,00-45,20)	26,42±3,93 (19,60-39,80)	0,122*
Sigara Kullanımı	Var	14 (%35)	23 (%57,5)	0,072**
	Yok	26 (%65)	17 (%42,5)	
Sigara Sıklığı (Paket/Gün)	Ort±SS (min-max)	0,64±1,03 (0-4,5)	0,43±0,56 (0-2)	0,594*
Alkol Kullanımı	Var	0 (%0)	8 (%20)	0,005**
	Yok	40 (%100)	32 (%80)	
Suisid Öyküsü	Var	10 (%25)	1 (%2,5)	0,007**
	Yok	30 (%75)	39 (%97,5)	
Suisid Sayısı	Ort±SS (min-max)	0,33±0,66(0-3)	0,1±0,63(0-4)	0,005*

*Mann-Whitney U Testi VKİ=Vücut Kitle İndeksi

**Fisher'in Kesin Testi

4.3. Hastalıkla İlişkili Veriler

Hasta grubunda hastalıkla ilişki veriler incelenmiştir. Olguların hastalık başlangıcı yaşlarının 14 ile 45 yaş arasında değişmekte olup ortalama $24,43 \pm 8,26$ yıl olduğu saptanmıştır. Olguların hastalık sürelerinin 2 ile 43 yıl arasında değişmekte olup ortalama $15,89 \pm 9,42$ yıl olduğu saptanmıştır.

Hastaların yatış sayılarının 0 ile 15 arasında değişmekte olup ortalama $2,35 \pm 2,59$ olduğu saptanmıştır. Olguların ilaçsız hastalık sürelerinin 0 ile 252 ay arasında değişmekte olup ortalama $17,09 \pm 40,64$ ay olduğu saptanmıştır. Hasta olguların 14 tanesinde geçmiş öyküsünde Elektrokonvülsif Terapi (EKT) hikayesi olduğu 26'sında olmadığı saptanmıştır. Olguların EKT sayısı 0 ile 14 arasında değişmekte olup ortalama $1,18 \pm 2,64$ olduğu saptanmıştır.

Hastaların kullandığı ilaç sayısının 1 ile 6 arasında değişmekte olduğu ortalamayı $2,08 \pm 1,21$ olduğu saptanmıştır. Hastaların %57,5'inin (n=23) sadece AP türde ilaç kullandığı, %7,5'inin (n=3) AP+DDD kullandığı, %2,5'inin (n=1) AP+DDD+AD kullandığı ve %32,5'inin (n=13) AP+AD kullanımı olduğu saptanmıştır.

Hastaların son hastalık alevlenmesinden beri geçen remisyon süresi 3 ile 180 ay arasında değişmekte olup ortalama $45,68 \pm 45,81$ olduğu saptanmıştır. Olguların PANSS Pozitif skorları 7 ile 21 arasında değişmekte olup ortalama $9,20 \pm 3,78$, PANSS Negatif skorları 7 ile 41 arasında değişmekte olup ortalama $10,78 \pm 6,64$, PANSS Genel Psikopatoloji skorları 16 ile 47 arasında değişmekte olup ortalama $18,73 \pm 6,78$ ve PANSS Toplam skorları 30 ile 102 arasında değişmekte olup $38,70 \pm 15,89$ olduğu saptanmıştır. Ailede şizofreni ve benzeri hastalık (şizoafektif bozukluk, kısa psikotik bozukluk, şizofreniform bozukluk) öyküsü varlığına bakıldığında hasta grubunda %37,5 (n=15) oranında pozitif aile öyküsü olduğu saptanmıştır. Hasta grubu olgularda hastalığa ilişkin verilerin dağılımı Tablo 3'te gösterilmiştir.

Tablo 3 Hasta Grubunda Hastalığa İlişkin Verilerin Dağılımı

	Min-Max	Ort±SS
Hastalık Başlangıç Yaşı	14-45	24,43±8,26
Hastalık Süresi	1-37	17,55±10,28
Hastane Yatış Sayısı	0-15	2,35±2,59
İlaçsız Hastalık Süresi (Ay)	0-252	17,09±40,64
Kullandığı İlaç Sayısı	1-6	2,08±1,21
EKT Sayısı	0-14	1,18±2,64
Hastalık Remisyon Süresi(Ay)	3-180	45,68±45,81
PANSS Pozitif	7-21	9,20±3,78
PANSS Negatif	7-41	10,78±6,64
PANSS Genel Psikopatoloji	16-47	18,73±6,78
PANSS Toplam	30-102	38,70±15,89

		N	%
Kullandığı İlaç	AP	23	57,5
	AP+DDD	3	7,5
	AP+DDD+AD	1	2,5
	AP+AD	13	32,5
EKT Öyküsü	Var	14	35
	Yok	26	65
Aile Öyküsü	Var	15	37,5
	Yok	25	62,5

4.4. Nöropeptid Y Düzeylerine İlişkin Veriler

Hasta grubu olgularda NPY değerleri kontrol grubu olguların değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük saptanmıştır ($p<0,001$). Gruplar arasında NPY değerlerine ilişkin veriler Tablo 4’te gösterilmiştir.

Tablo 4. Gruplar Arasında NPY Düzeylerinin Değerlendirmesi

		HASTA(n=40)	KONTROL(n=40)	p
NÖROPEPTİD Y	ORT±SS	231,37±457,8	682,95±1097,81	<0.001
	Min-max	52,5-2193,9	52-4332	

**Mann-Whitney U Testi*

4.5. Bilişsel Testlerle İlişkili Veriler

4.5.1. Stroop Testi

2 grup arasında Stroop bölüm 1, bölüm 2, bölüm 3, bölüm 4, bölüm 5 toplam süre, Stroop bölüm 5 düzeltme sayısı ve Stroop İnterferans süresi bakımından anlamlı farklılık saptanmıştır ($p< 0.05$). Her iki grup arasında sadece bölüm 5 hata sayısı açısından istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Gruplar arasında değerlendirme yapıldığında hasta grubunda Stroop bölüm 1, bölüm 2, bölüm 3, bölüm 4, bölüm 5 toplam süre, bölüm 5 hata sayısı ve düzeltme sayısının ve Stroop interferans süresinin kontrol grubuna kıyasla istatistiksel anlamlı olarak daha fazla olduğu bulunmuştur ($p< 0.05$). 2 grup arasında Stroop Testi sonuçlarına ilişkin değerlendirmeler Tablo 5’de sunulmuştur.

Tablo 5. Gruplar Arasında Stroop Testi Sonuçlarına İlişkin Değerlendirmeler

Stroop Testi	Hasta (N=40)	Kontrol (N=40)	P
---------------------	-------------------------	---------------------------	----------

Bölüm 1	Süre(sn) ORT±SS Min-max	11,20±4,19 (6,1-21,5)	8,36±1,66 (5,6-15,3)	<0.001*
Bölüm 2	Süre(sn) ORT±SS Min-max	11,67±3,89 (6,8-21,9)	9,65±2,85 (6,4-20,2)	0,007*
Bölüm 3	Süre(sn) ORT±SS Min-max	16,9±14,5 (9,1-103,8)	11,7±3,4 (8,2-28,8)	0,029**
Bölüm 4	Süre(sn) ORT±SS Min-max	24,5±19,1 (11-133,7)	17,02±5,38 (9,1-35,1)	0,020**
Bölüm 5	Süre(sn) ORT±SS Min-max	36,1±20,37 (13-132)	25,5±10,82 (11,1-71,6)	0.002*
	Hata Sayısı ORT±SS Min-max	3,95±4,7 (0-22)	1,98±1,95 (0-8)	0.093*
	Düzeltilme Sayısı ORT±SS Min-max	3,5±4,07 (0-18)	1,35±1,56 (0-7)	0.005*
Stroop İnterferans Süresi (5-3)	ORT±SS Min-max	19,16±11,5 (3,2-48)	13,8±8,5 (1,8-42,8)	0,021**

*Mann-Whitney U Testi **Student T Testi

4.5.2. İz Sürme Testi

2 grup arasında İz Sürme Testi (Trail Making Test;TMT) bölüm A süresi, bölüm B süresi ve bölüm B süresi eksi bölüm A süresi bakımından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmış olup ($p<0.05$), gruplar arasında değerlendirme yapıldığında hasta grubunda bölüm A formu toplam süresinin, B formu toplam süresinin ve bölüm B eksi bölüm A süresinin kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı olarak daha fazla olduğu saptanmıştır ($p<0.05$). 2 grup arasında İz Sürme Testi sonuçlarına ilişkin değerlendirmeler Tablo 6'da gösterilmiştir.

Tablo 6. Gruplar Arasında İz Sürme Testi Sonuçlarına İlişkin Değerlendirmeler

İz Sürme Testi		Hasta (N=40)	Kontrol (N=40)	P
A Formu	Süre(sn)			0,001*
	ORT±SS	75,16±184	32,18±12,51	
	Min-max	(20-1200)	(13,9-74,45)	
	Hata Sayısı			0,691*
	ORT±SS	0,63±2,45	0,17±0,45	
	Min-max	(0-15)	(0-2)	
B Formu	Süre(sn)			<0.001**
	ORT±SS	89,9±45,7	57,5±18,2	
	Min-max	(42,5-235,8)	(26,6-110,9)	
	Hata Sayısı			0,248*
	ORT±SS	0,95±3,2	0,25±0,54	
	Min-max	(0-20)	(0-2)	
B-A Formu (Süre)	ORT±SS	14,7±160,9	25,3±11,6	0,007*
	Min-max	(-964,2-108,8)	(3,2-67,5)	

*Mann-Whitney U Testi **Student T Testi

4.5.3. Wisconsin Kart Eşleme Testi (WCST, WKET)

2 grup arasında WCST tamamlanmış kategori sayısı ve kurulumu sürdürmede başarısızlık puanı bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p < 0.05$). Diğer parametreler açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p > 0,05$). 2 grup arasında WCST sonuçlarına ilişkin değerlendirmeler Tablo 7’de sunulmuştur.

Tablo 7. Gruplar Arasında WCST Sonuçlarına İlişkin Değerlendirmeler

Wisconsin Kart Eşleme Testi		Hasta (N=40)	Kontrol (N=40)	P
Toplam Doğru	ORT±SS	54,98±2,97	55,9±2,9	0,162*
	Min-max	(48-59)	(44-59)	

Toplam Hata	ORT±SS Min-max	9,02±2,97 (5-16)	8,1±2,9 (5-20)	0,162*
Tamamlanmış Kategori Sayısı	ORT±SS Min-max	4,05±1,26 (0-5)	4,67±0,66 (2-5)	0,007**
Perseveratif Tepki Sayısı	ORT±SS Min-max	5,15±2,24 (1-14)	4,6±1,2 (3-8)	0,203**
Perseveratif Hata Sayısı	ORT±SS Min-max	5,02±2 (1-13)	4,52±1,04 (3-7)	0,193**
Perseveratif Olmayan Hata Sayısı	ORT±SS Min-max	4±2,47 (1-11)	3,57±2,3 (1-13)	0,431*
İlk Kategoriye Tamamlamada Kullanılan Deneme Sayısı	ORT±SS Min-max	12,9±9,07 (10-65)	10,52±1,66 (1-13)	0,294**
Kavramsal Düzy Tepki Yüzdesi	ORT±SS Min-max	52,95±4,7 (41-59)	54,57±4,3 (36-59)	0,111*
Kurulumu Sürdürmede Başarısızlık Puanı	ORT±SS Min-max	0,8±1,04 (0-5)	0,27±0,55 (0-2)	0,007*

*Student T Testi **Mann-Whitney U Testi

4.5.4. İşitsel Sözel Öğrenme Testi (AVLT)

2 grup arasında İşitsel Sözel Öğrenme Testi (Auditory Verbal Learning Test; AVLT) anlık bellek, öğrenme, şaşırtma sonrası hatırlama, sözel öğrenme eğrisi, gecikmeli bellek ve gecikmeli tanıma(tanıma listesi A+B, tanıma listesi A, tanıma listesi B) puanları bakımından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmıştır ($p < 0.05$). 2 grup arasında çeldiricilere tepki toplam hata, ileriye bozucu etki, geriye bozucu etki puanları bakımından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p > 0.05$).

Gruplar arasında değerlendirme yapıldığında hasta grubunda anlık bellek, öğrenme, şaşırtma sonrası hatırlama, sözel öğrenme eğrisi, gecikmeli bellek ve gecikmeli tanıma (tanıma listesi A+B, tanıma listesi A, tanıma listesi B) puanlarının kontrol grubuna kıyasla istatistiksel anlamlı olarak daha düşük olduğu saptanmıştır ($p<0.05$). 2 grup arasında AVLT sonuçlarına ilişkin değerlendirmeler Tablo 8’de sunulmuştur.

Tablo 8. Gruplar Arasında AVLT Sonuçlarına İlişkin Değerlendirmeler

İşitsel Sözel Öğrenme Testi (AVLT)		Hasta (N=40)	Kontrol (N=40)	P
AVLT A1 Doğru Toplamı (Anlık Bellek)	ORT±SS Min-max	4,8±2,2 (0-11)	6,7±1,24 (4-9)	<0,001*
AVLT A1-5 Doğru Cevap Toplamı (Öğrenme)	ORT±SS Min-max	35,5±12,9 (0-64)	52,6±8,6 (29-66)	<0,001**
AVLT A6 Doğru Cevap Toplamı (Şaşırtma Sonrası Hatırlama)	ORT±SS Min-max	6,85±3,4 (0-15)	11,17±2,64 (6-15)	<0,001*
AVLT A7 Doğru Cevap Toplamı (Gecikmeli Bellek)	ORT±SS Min-max	6,65±3,3 (0-14)	10,85±3,11 (5-15)	<0,001*
AVLT B1 Doğru cevap toplamı	ORT±SS Min-max	3,6±1,55 (0-7)	5,15±1,9 (1-9)	<0,001*
AVLT Sözel Öğrenme Eğrisi ((A5) –(A1))	ORT±SS Min-max	3,8±2,3 ((-1)-(9))	6,47±2 (1-10)	<0,001*
AVLT İleriye Bozucu Etki (PI) ((A1) –(B))	ORT±SS Min-max	1,17±1,8 ((-3)-(5))	1,55±1,9 ((-2)-(6))	0,372*
AVLT Geriye Bozucu Etki (RI) ((A5) – (A6))	ORT±SS Min-max	1,7±2,1 ((-4)-(5))	2±2,06 ((-3)-(7))	0,524

AVLT Tanıma Listesi Toplam (A+B)	ORT±SS Min-max	20,17±5,9 (0-29)	23,9±2,6 (19-30)	0,001*
AVLT Tanıma Listesi (A)	ORT±SS Min-max	9,7±4 (0-15)	12,95±2,4 (4-15)	<0,001**
AVLT Tanıma Listesi (B)	ORT±SS Min-max	4,62±3,07 (0-10)	8,65±2,6 (4-14)	<0,001*
Çeldiricilere Tepki Toplam Hata	ORT±SS Min-max	4,5±5 (0-18)	3±2,8 (0-14)	0,100*

*Student T Testi **Mann-Whitney U Testi

4.6. Bilişsel Testler ile Ölçek Puanları Arasındaki İlişkiye Ait Veriler

4.6.1. Stroop Testi ile Ölçek Puanları Arasındaki İlişkiye Ait Veriler

Stroop testinin bölüm 5 toplam süresiyle BBIÖ toplam puanı arasında negatif yönlü düşük korelasyon saptanmıştır ($r=-0,348$ $p=0,028$). Bölüm 4 toplam süre ve bölüm 5 toplam sürelerinin BSPÖ toplam puanı arasında negatif yönde düşük korelasyon saptanmıştır (Bölüm 4 $r=-0,337$ $p=0,034$, Bölüm 5 $r=-0,438$ $p=0,005$).

Bölüm 5 hata sayısı, düzeltme sayısı ve interferans süresi değerleriyle BSPÖ puanı arasında negatif yönlü düşük korelasyon saptanmıştır ($r=-0,506$ $p=0,001$; $r=-0,344$ $p=0,030$; $r=-0,442$ $p=0,004$).

Bölüm 4 süre değeriyle PANSS pozitif, negatif, genel psikopatoloji ve PANSS toplam puanları arasında pozitif yönde düşük korelasyon saptanmıştır ($r=0,475$ $p=0,002$; $r=0,319$ $p=0,045$; $r=0,442$ $p=0,004$; $r=0,401$ $p=0,010$).

Bölüm 5 süre değerleriyle PANSS pozitif ve genel psikopatoloji puanları arasında pozitif yönde düşük korelasyon saptanmıştır ($r=0,326$ $p=0,040$; $r=0,545$ $p<0,001$). Stroop testiyle ölçek puanları arasındaki ilişkinin (korelasyonun) değerlendirilmesi Tablo 9’da gösterilmiştir.

Tablo 9. Stroop Testi İle Ölçek Puanları Arasındaki İlişkinin (Korelasyonun) Değerlendirilmesi

Stroop Testi	Beck Bilişsel İçgörü Puanı		BSP Ölçeği Puanı		PANSS Pozitif		PANSS Negatif		PANSS Genel		PANSS Toplam	
	r	P	r	P	r	P	r	P	r	P	r	P
Bölüm 1 (süre)	-0,105	0,520	-0,136	0,402	0,194	0,230	0,097	0,552	0,181	0,264	0,254	0,114
Bölüm 2 (süre)	-0,046	0,777	-0,071	0,663	0,161	0,320	0,106	0,513	0,135	0,405	0,224	0,165
Bölüm 3 (süre)	-0,308	0,053	-0,151	0,353	0,294	0,066	0,153	0,346	0,267	0,096	0,230	0,154
Bölüm 4 (süre)	-0,304	0,056	-0,337	0,034*	0,475	0,002*	0,319	0,045*	0,442	0,004*	0,401	0,010*
Bölüm 5 (süre)	-0,348	0,028*	-0,438	0,005*	0,326	0,040*	0,277	0,083	0,545	0,000*	0,292	0,068
Bölüm 5 (hata)	-0,190	0,240	-0,506	0,001*	0,171	0,291	0,231	0,151	0,311	0,051	0,171	0,291
Bölüm 5 (Düzeltilme)	-0,244	0,130	-0,344	0,030*	0,250	0,120	0,212	0,190	0,218	0,177	0,165	0,308
İnterferans Süresi (5-3)	-0,298	0,062	-0,442	0,004*	0,289	0,070	0,268	0,094	0,539	0,000*	0,274	0,087

Spearman korelasyon analizi kullanılmıştır

4.6.2. WKET ile Ölçek Puanları Arasındaki İlişkiye Ait Veriler

WKET tamamlanmış kategori sayısı değerleriyle PANSS pozitif puanları arasında negatif yönde düşük korelasyon saptanmıştır ($r=-0,330$ $p=0,037$).

Kavramsal düzey tepki yüzdesi değerleriyle PANSS negatif ve PANSS toplam puanları arasında negatif yönde düşük korelasyon saptanmıştır ($r=-0,353$ $p=0,026$; $r=-0,334$ $p=0,035$). WKET ile ölçek puanları arasındaki ilişkinin (korelasyonun) değerlendirilmesi Tablo 10’da gösterilmiştir.

Tablo 10. WKET İle Ölçek Puanları Arasındaki İlişkinin (Korelasyonun) Değerlendirilmesi

Wisconsin Kart Eşleme Testi	Beck Bilişsel İçgörü Puanı	BSP Ölçeği Puanı	PANSS Pozitif	PANSS Negatif	PANSS Genel	PANSS Toplam
-----------------------------	----------------------------	------------------	---------------	---------------	-------------	--------------

	r	P	r	P	r	P	r	P	r	P	r	P
Toplam Doğru	-0,068	0,675	-0,222	0,168	-0,162	0,319	-0,287	0,073	-0,147	0,365	-0,237	0,141
Toplam Hata	0,068	0,675	-0,222	0,168	0,162	0,319	0,287	0,073	0,147	0,365	0,237	0,141
Tamamlanmış Kategori Sayısı	0,077	0,635	0,219	0,175	-0,330	0,037*	-0,275	0,086	-0,226	0,161	-0,297	0,063
Perseveratif Tepki Sayısı	0,117	0,473	-0,125	0,441	-0,083	0,612	0,196	0,226	0,061	0,706	0,078	0,632
Perseveratif Hata Sayısı	0,112	0,490	-0,122	0,454	-0,074	0,650	0,209	0,195	0,071	0,665	0,091	0,575
Perseveratif Olmayan Hata Sayısı	0,097	0,553	-0,091	0,576	0,066	0,686	0,104	0,523	0,010	0,951	0,104	0,522
İlk Kategoriyi Tamamlamada Kullanılan Deneme Sayısı	0,095	0,559	-0,231	0,152	-0,056	0,731	-0,183	0,258	-0,131	0,422	-0,193	0,234
Kavramsal Düzey Tepki Yüzdesi	-0,122	0,454	0,254	0,114	-0,260	0,105	-0,353	0,026*	-0,197	0,223	-0,334	0,035*
Kurulumu Sürdürmede Başarısızlık Puanı	-0,065	0,689	-0,219	0,174	0,219	0,175	0,157	0,333	0,157	0,333	0,140	0,390

Spearman korelasyon analizi kullanılmıştır

4.6.3. İz Sürme Testi ile Ölçek Puanları Arasındaki İlişkiye Ait Veriler

İz sürme testi A formu hata sayısı ile BBİÖ puanı arasında negatif yönde düşük korelasyon saptanmıştır ($r=-0,315$ $p=0,047$). İz sürme testi A formu hata sayısı ile PANSS pozitif puanı arasında pozitif yönde düşük korelasyon saptanmıştır ($r=0,332$ $p=0,037$). İz sürme Testi ile ölçek puanları arasındaki ilişkinin (korelasyonun) değerlendirilmesi Tablo 11’de gösterilmiştir.

Tablo 11. İz Sürme Testi İle Ölçek Puanları Arasındaki İlişkinin (Korelasyonun) Değerlendirilmesi

İz Sürme Testi	Beck Bilişsel İlgörü Puanı		BSP Ölçeği Puanı		PANSS Pozitif		PANSS Negatif		PANSS Genel		PANSS Toplam	
	r	P	r	P	r	P	r	P	r	P	r	P
A Formu (süre)	-0,249	0,121	-0,209	0,195	0,146	0,370	0,142	0,383	0,241	0,134	0,146	0,370
A Formu (Hata)	-0,315	0,047*	-0,238	0,139	0,332	0,037*	0,187	0,247	0,215	0,183	0,197	0,224
B Formu (süre)	-0,191	0,237	-0,185	0,253	0,160	0,323	0,201	0,213	0,134	0,411	0,206	0,202
B Formu (Hata)	-0,223	0,166	-0,217	0,178	0,216	0,181	0,303	0,058	0,283	0,077	0,248	0,124
B-A (Süre)	0,081	0,620	0,150	0,354	-0,201	0,213	-0,091	0,576	-0,284	0,075	-0,102	0,532

Spearman korelasyon analizi kullanılmıştır

4.6.4. İSÖT ile Ölçek Puanları Arasındaki İlişkiye Ait Veriler

Anlık bellek puanı ile BBİÖ ve BSPÖ puanları arasında pozitif yönde düşük korelasyon saptanmıştır ($r=0,325$ $p=0,041$; $r=0,424$ $p=0,006$). Anlık bellek puanı ile PANSS pozitif, negatif ve toplam puanları arasında negatif yönde düşük korelasyon saptanmıştır ($r=-0,336$ $p=0,034$; $r=-0,445$ $p=0,004$; $r=-0,454$ $p=0,003$).

Öğrenme puanı ile BBİÖ ve BSPÖ puanları arasında pozitif yönde düşük korelasyon saptanmıştır ($r=0,356$ $p=0,024$; $r=0,363$ $p=0,021$). Öğrenme puanı ile PANSS pozitif, negatif ve toplam puanları arasında negatif yönde düşük korelasyon saptanmıştır ($r=-0,449$ $p=0,004$; $r=-0,384$ $p=0,014$; $r=-0,464$ $p=0,003$).

Şaşırtma sonrası hatırlama puanı ile BBİÖ ve BSPÖ puanları arasında pozitif yönde düşük korelasyon saptanmıştır ($r=0,314$ $p=0,047$; $r=0,353$ $p=0,026$). Şaşırtma sonrası hatırlama puanı ile PANSS pozitif, negatif, genel psikopatoloji ve toplam puanları arasında negatif yönde düşük korelasyon saptanmıştır ($r=-0,326$ $p=0,040$; $r=-0,424$ $p=0,006$; $r=-0,374$ $p=0,017$; $r=-0,395$ $p=0,012$).

Gecikmeli bellek puanı ile BBİÖ ve BSPÖ puanları arasında pozitif yönde düşük korelasyon saptanmıştır ($r=0,422$ $p=0,007$; $r=0,393$ $p=0,012$). Gecikmeli bellek puanı ile PANSS pozitif, negatif, genel psikopatoloji ve toplam puanları arasında negatif yönde düşük

korelasyon saptanmıştır ($r=-0,326$ $p=0,040$; $r=-0,424$ $p=0,006$; $r=-0,374$ $p=0,017$; $r=-0,395$ $p=0,012$).

B1 bölümü doğru cevap toplamı ile PANSS pozitif, genel psikopatoloji ve toplam puanları arasında negatif yönde düşük korelasyon saptanmıştır ($r=-0,401$ $p=0,010$; $r=-0,420$ $p=0,007$; $r=-0,396$ $p=0,012$).

Sözel öğrenme eğrisi puanı ile PANSS pozitif puanı arasında negatif yönde düşük korelasyon saptanmıştır ($r=-0,332$ $p=0,036$).

İleriye bozucu etki puanı (PI) ile BSPÖ puanı arasında pozitif yönde düşük korelasyon saptanmıştır ($r=0,321$ $p=0,043$). Geriye bozucu etki puanı ile ölçek puanları arasında anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır.

Tanıma listesi toplam değeri ile BSPÖ puanı arasında pozitif yönde düşük korelasyon saptanmıştır ($r=0,367$ $p=0,020$). Tanıma listesi A ile BBIÖ puanı arasında pozitif yönde düşük korelasyon saptanmıştır ($r=0,315$ $p=0,048$).

Tanıma listesi B değeri ile BBIÖ ve BSPÖ puanları arasında pozitif yönde düşük korelasyon saptanmıştır ($r=0,452$ $p=0,003$). Tanıma listesi B değeri ile PANSS pozitif, negatif, genel psikopatoloji ve toplam puanları arasında negatif yönde düşük korelasyon saptanmıştır ($r=-0,424$ $p=0,006$; $r=-0,349$ $p=0,027$; $r=-0,314$ $p=0,048$; $r=-0,383$ $p=0,015$). İşitsel sözel öğrenme testi ile ölçek puanları arasındaki ilişkinin (korelasyonun) değerlendirilmesi Tablo 12’de gösterilmiştir.

Tablo 12. İSÖT İle Ölçek Puanları Arasındaki İlişkinin (Korelasyonun) Değerlendirilmesi

İSÖT	Beck Bilişsel İçgörü Puanı		BSP Ölçeği Puanı		PANSS Pozitif		PANSS Negatif		PANSS Genel		PANSS Toplam	
	r	P	r	P	r	P	r	P	r	P	r	P
AVLT A1 Doğru Toplamı (Anlık Bellek)	0,325	0,041*	0,424	0,006*	-0,336	0,034*	-0,445	0,004*	-0,285	0,074	-0,454	0,003*
AVLT A1-5 Doğru Cevap	0,356	0,024*	0,363	0,021*	-0,449	0,004*	-0,384	0,014*	-0,309	0,052	-0,464	0,003*

Toplamı (Öğrenme)												
AVLT A6 Doğru Cevap Toplamı (Şaşırtma Sonrası Hatırlama)	0,315	0,047*	0,353	0,026*	-0,326	0,040*	-0,424	0,006*	-0,374	0,017*	-0,395	0,012*
AVLT A7 Doğru Cevap Toplamı (Gecikmeli Bellek)	0,422	0,007*	0,393	0,012*	-0,481	0,002*	-0,473	0,002*	-0,504	0,001*	-0,543	0,000*
AVLT B1 Doğru cevap toplamı	0,174	0,282	0,271	0,091	-0,401	0,010*	-0,277	0,084	-0,420	0,007*	-0,396	0,012*
AVLT Sözel Öğrenme Eğrisi ((A5) –(A1))	0,209	0,196	0,049	0,764	-0,332	0,036*	-0,206	0,202	-0,176	0,277	-0,312	0,050
AVLT İleriye Bozucu Etki (PI) ((A1) –(B))	0,169	0,298	0,321	0,043*	-0,018	0,910	-0,273	0,088	0,004	0,978	-0,163	0,316
AVLT Geriye Bozucu Etki (RI) ((A5) – (A6))	0,038	0,818	0,016	0,920	-0,095	0,558	-0,019	0,905	-0,030	0,856	-0,128	0,431
AVLT Tanıma Listesi Toplam (A+B)	0,292	0,067	0,367	0,020*	-0,243	0,131	-0,253	0,115	-0,181	0,264	-0,205	0,203
AVLT Tanıma Listesi (A)	0,315	0,048*	0,292	0,068	-0,192	0,235	-0,148	0,362	-0,134	0,412	-0,160	0,324
AVLT Tanıma Listesi (B)	0,452	0,003*	0,432	0,005*	-0,424	0,006*	-0,349	0,027*	-0,314	0,048*	-0,383	0,015*
Çeldiricilere Tepki Toplam Hata	0,063	0,701	0,049	0,764	-0,050	0,759	-0,024	0,885	-0,073	0,656	0,047	0,773

Spearman korelasyon analizi kullanılmıştır

4.7. NPY Düzeyleri, BBİÖ ve BSPÖ ile PANSS Puanları Arasındaki İlişkiye Ait Veriler

BBİÖ ile BSPÖ puanları arasında anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır. BBİÖ puanı ile PANSS pozitif, genel psikopatoloji ve toplam puanları arasında negatif yönde düşük korelasyon saptanmıştır ($r=-0,466$ $p=0,002$; $r=-0,372$ $p=0,018$; $r=-0,359$ $p=0,023$).

BSPÖ puanı ile PANSS pozitif, negatif, genel psikopatoloji ve toplam puanları arasında negatif yönde düşük korelasyon saptanmıştır ($r=-0,414$ $p=0,008$; $r=-0,524$ $p=0,001$; $r=-0,463$ $p=0,003$; $r=-0,522$ $p=0,001$).

NPY değerleri ile sosyal işlevsellik ölçek puanları, içgörü puanları ve PANSS skorları arasında anlamlı bir korelasyon tespit edilememiştir. NPY düzeyleri, BBİÖ, BSPÖ ve PANSS ölçek puanları arasındaki ilişkinin (korelasyonun) değerlendirilmesi Tablo 13'te gösterilmiştir.

Tablo 13.NPY Düzeyleri, BBİÖ, BSPÖ ve PANSS Ölçek Puanları Arasındaki İlişkinin (Korelasyonun) Değerlendirilmesi

	Beck Bilişsel İçgörü Puanı		BSP Ölçeği Puanı		PANSS Pozitif		PANSS Negatif		PANSS Genel		PANSS Toplam	
	r	P	r	P	r	P	r	P	r	P	r	P
NPY	0,008	0,963	0,001	0,997	0,010	0,949	-0,020	0,901	-0,034	0,835	-0,069	0,673
Beck Bilişsel İçgörü Puanı			0,227	0,159	-0,466	0,002*	-0,205	0,206	-0,372	0,018*	-0,359	0,023*
BSP Ölçeği Puanı					-0,414	0,008*	-0,524	0,001*	-0,463	0,003*	-0,522	0,001*

Spearman korelasyon analizi kullanılmıştır

4.8. Sosyal İşlevsellik ve İçgörünün Prediktörlerine İlişkin Veriler

Hasta grubunda sosyal işlevselliği öngören olası faktörleri (prediktörleri) belirlemek için çok değişkenli regresyon analizi yapılması amaçlanmıştır. Bunun öncesinde, hangi faktörlerin modele dahil edilmesi gerektiğine karar vermek için tek değişkenli doğrusal regresyon analizi uygulanmıştır. Tek değişkenli doğrusal regresyon analizi sonucunda sadece G12 yani klinik içgörü puanının ($R^2=0.145$, $\beta=-11.368$, $p<.05$) anlamlı olduğu ve sosyal işlevselliği predikte ettiği belirlenmiştir. G12 puanında 1 puan artış olması işlevsellik puanında 11 puan düşüşle sonuçlandığı elde etmiştir. Klinik içgörünün sosyal işlevsellikte %14.5 etkili olduğu gösterilmiştir. Sosyal işlevsellikle ilişkili olabileceği öngörülen faktörlerin tek değişkenli doğrusal regresyon analizi verileri Tablo 14’te gösterilmiştir.

Tablo 14. Sosyal İşlevsellik İle İlişkili Olabileceği Öngörülen Faktörlerin Tek Değişkenli Doğrusal Regresyon Analizi

	β	SH	R^2	%95 Güven Aralığı		p
Yaş	-0.346	0.387	0.021	-1.129	0.436	0.376
Eğitim Süresi	0.777	0.874	0.020	-0.992	2.547	0.379
Hastalık Başlangıç Yaşı	0.263	0.428	0.010	-0.605	1.130	0.543
VKİ	0.754	0.573	0.044	-0.407	1.914	0.197
BBiÖ	0.563	0.329	0.072	-0.103	1.229	0.095
G12 (İçgörü puanı)	-11.368	4.485	0.145	-20.448	-2.289	0.015*
Erkek Cinsiyet	-11.100	6.788	0.066	-24.843	2.643	0.110
Suicid Öyküsü Varlığı	-8.333	7.996	0.028	-24.521	7.854	0.304

Aile Öyküsü Varlığı	-11.813	6.996	0.070	-25.976	2.349	0.099
NPY	-0.004	0.008	0.008	-0.020	0.011	0.576

β : Standartlaştırılmamış katsayılar; SH: Standart Hata, R^2 : Determinasyon katsayısı

Hasta grubunda içgörüyü öngören olası faktörleri (prediktörleri) belirlemek için çok değişkenli regresyon analizi yapılması amaçlanmıştır. Bunun öncesinde, hangi faktörlerin modele dahil edilmesi gerektiğine karar vermek için tek değişkenli doğrusal regresyon analizi uygulanmıştır. Ancak tek değişkenli doğrusal regresyon analizi sonucunda içgörüyü predikte eden anlamlı bir faktör tespit edilememiştir. İçgörüyle ilişkili olabileceği öngörülen faktörlerin tek değişkenli doğrusal regresyon analizi verileri Tablo 15’te gösterilmiştir.

Tablo 15 İçgörü İle İlişkili Olabileceği Öngörülen Faktörlerin Tek Değişkenli Doğrusal Regresyon Analizi

	β	SH	R^2	%95 Güven Aralığı		p
Yaş	-0.143	0.184	0.016	-0.516	0.230	0.442
Eğitim Süresi	0.472	0.412	0.033	-0.363	1.307	0.260
Hastalık Başlangıç Yaşı	0.279	0.199	0.049	-0.125	0.683	0.170
VKİ	-0.038	0.278	0.000	-0.601	0.526	0.893
BSPÖ	0.127	0.074	0.072	-0.023	0.277	0.095
Erkek cinsiyet	1.300	3.330	0.004	-5.441	8.041	0.698
Suisid Öyküsü Varlığı	1.467	3.438	0.005	-5.492	8.426	0.672
Aile Öyküsü Varlığı	0.733	3.851	0.001	-7.062	8.529	0.850
NPY	-0.004	0.004	0.034	-0.012	0.003	0.256

β : Standartlaştırılmamış katsayılar; SH: Standart Hata, R^2 : Determinasyon katsayısı

4.9. NPY İle İlişkili Veriler

4.9.1. NPY Düzeylerinin Sosyodemografik Verilerle İlişkisi

Çalışmamızda NPY düzeyleriyle hem hasta grubunda hemde kontrol grubunda olmak üzere istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilememiştir. NPY düzeylerinin sosyodemografik verilerle ilişkisi Tablo 16’da sunulmuştur.

Tablo 16.NPY Düzeylerinin Gruplara Arasında Sosyodemografik Verilerle İlişkisi

		Hasta Ort±SS	p	Kontrol Ort±SS	p
Cinsiyet	Erkek	148,24±229,03	0,242	925,34±1317,00	0,277*
	Kadın	314,52±602,64		440,57±784,63	
Medeni Hal	Evli	460,02±793,83	0.157	734,06±1161,34	0.797**
	Bekar	161,79±217,86		653,11±1099,09	
	Boşanmış	78,91±18,24		268,46±303,39	
Yaşadığı Yer	Kentsel	261,69±514,87	0.483	732,25±1147,17	0.845*
	Kırsal	126,93±108,39		239,25±149,83	
Çalışma Durumu	Çalışıyor	199,5±321,31	0.958	727,04±1130,74	0.248**
	Çalışmıyor	201,95±429,84		139,10±85,09	
	Malulen Emekli	402,13±746,83		0	

Gelir Düzeyi	Düşük	249,41±487,27	0.721	753,61±1208,69	0.929*
	Düşük Olmayan	105,1±48,98		656,14±1074,33	
Sigara Kullanımı	Var	103,81±43,71	0.457	699,07±1222,93	0.787*
	Yok	300,06±558,50		661,14±938,29	

*Mann-Whitney U Testi **Kruskal-Wallis Testi

4.9.2. NPY Düzeylerinin Hastalık Verileriyle İlişkisi (Korelasyonu)

Çalışmamızda hasta grubunda değerlendirilen hastalık verileriyle NPY düzeyleri arasında ilişki tespit edilememiştir. NPY düzeylerinin hastalık verileriyle ilişkisi (korelasyonu) Tablo 17’de gösterilmiştir.

Tablo 17. NPY Düzeylerinin Hastalık Verileriyle İlişkisi (Korelasyonu)

Hastalık Verileri	NPY	
	r	p
Hastalık Başlangıç Yaşı	-0,129	0,427
Hastalık Süresi	-0,261	0,104
Hastaneye Yatış Sayısı	-0,216	0,182
İlaçsız Hastalık Süresi	-0,050	0,760
Remisyon Süresi	-0,008	0,962
EKT Sayısı	0,153	0,346
Kullandığı İlaç Sayısı	0,114	0,485
Suisid Sayısı	-0,024	0,884
PANSS Pozitif	0,010	0,949
PANSS Negatif	-0,020	0,901
PANSS Genel	-0,034	0,835

PANSS Toplam	-0,069	0,673
---------------------	--------	-------

Spearman korelasyon analizi kullanılmıştır

4.9.3. NPY Düzeylerinin Klinik Verilerle İlişkisi (Korelasyonu)

Klinik veriler incelendiğinde hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede yaş ve NPY düzeyleri arasında negatif yönlü düşük korelasyon tespit edilmiştir ($r=-0,314$ $p=0,049$). NPY düzeylerinin klinik verilerle ilişkisi (korelasyonu) Tablo 18’de sunulmuştur.

Tablo 18. NPY Düzeylerinin Klinik Verilerle İlişkisi (Korelasyonu)

Klinik Veriler	Hasta Grubu (NPY Düzeyi)		Kontrol Grubu (NPY Düzeyi)	
	r	p	r	p
Yaş	-0,314	0,049*	-0,048	0,768
Eğitim Süresi	0,018	0,910	0,245	0,128

VKİ	-0,011	0,947	0,018	0,913
Sigara(paket/gün)	-0,255	0,113	0,007	0,967
Alkol Sıklığı	-	-	0,092	0,573
<i>Spearman korelasyon analizi kullanılmıştır</i>				

4.9.4. NPY Düzeylerinin Kullanılan İlaç Türleriyle İlişkisi

Çalışmamızda hasta grubunda klozapin kullanımı, uzun etkili enjeksiyon kullanımı ve antidepresan eklenmesi durumlarının NPY düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilememiştir. İlgili veriler Tablo 19’da sunulmuştur.

Tablo 19. NPY Düzeylerinin Kullanılan İlaç Türleriyle İlişkisi

	Kullanım Durumu	Hasta (NPY Düzeyi) Ort±SS	p
Klozapin	Var (n=16)	176,41±261,92	0,539
	Yok (n=24)	268,01±554,18	
Uzun Etkili Enjeksiyon	Var (n=11)	462,02±792,32	0,139
	Yok (n=29)	143,82±197,06	
Antidepresan Eklenmesi	Var (n=14)	250,30±560,44	0,944
	Yok (n=26)	221,18±404,09	

**Mann-Whitney U Testi*

4.9.5. NPY Düzeylerinin Bilişsel Testlerle İlişkisi (Korelasyonu)

4.9.5.1. NPY Düzeylerinin Stroop Testiyle İlişkisi (Korelasyonu)

Çalışmamızda hasta grubunda NPY düzeyleri ve Stroop test puanları arasında anlamlı korelasyon tespit edilememiştir. Ancak kontrol grubunda NPY düzeyleri ile Stroop Bölüm 1 toplam süresi, Bölüm 5 toplam süresi ve interferans süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede negatif yönlü düşük korelasyon tespit edilmiştir ($r=-0,369$ $p=0,019$; $r=-0,320$ $p=0,044$; $r=-0,320$ $p=0,044$). NPY düzeylerinin Stroop test puanlarıyla ilişkisi (korelasyonu) Tablo 20’de gösterilmiştir.

Tablo 20. NPY Düzeylerinin Stroop Test Puanlarıyla İlişkisi (Korelasyonu)

Stroop Testi		Hasta (NPY düzeyi) (N=40)		Kontrol (NPY Düzeyi) (N=40)	
		r	p	r	p
Bölüm 1	Süre(sn)	-0,150	0,355	-0,369	0,019*
Bölüm 2	Süre(sn)	-0,225	0,163	-0,272	0,089
Bölüm 3	Süre(sn)	-0,014	0,930	-0,103	0,526
Bölüm 4	Süre(sn)	-0,069	0,673	-0,272	0,090
Bölüm 5	Süre(sn)	-0,068	0,677	-0,320	0,044*
	Hata Sayısı	0,053	0,743	-0,282	0,078
	Düzeltilme Sayısı	0,010	0,952	-0,336	0,034*
Stroop İnterferans Süresi (5-3)	Süre(sn)	-0,063	0,701	-0,320	0,044*

Spearman korelasyon analizi kullanılmıştır

4.9.5.2. NPY Düzeylerinin TMT Puanlarıyla İlişkisi (Korelasyonu)

Çalışmamızda her iki grupta NPY düzeyleri ve TMT puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon tespit edilememiştir. NPY düzeylerinin TMT puanlarıyla ilişkisi (korelasyonu) Tablo 21’de sunulmuştur.

Tablo 21. NPY Düzeylerinin TMT Puanlarıyla İlişkisi (Korelasyonu)

İz Sürme Testi		Hasta (NPY Düzeyi) (N=40)		Kontrol (NPY Düzeyi) (N=40)	
		r	p	r	p
A Formu	Süre (sn)	-0,135	0,405	-0,050	0,759
	Hata Sayısı	-0,090	0,581	-0,089	0,587
B Formu	Süre (sn)	-0,006	0,971	-0,121	0,457
	Hata Sayısı	0,134	0,410	-0,001	0,997
B-A Formu	Süre (sn)	0,197	0,222	-0,180	0,265

Spearman korelasyon analizi kullanılmıştır

4.9.5.3. NPY Düzeylerinin WCST Puanlarıyla İlişkisi (Korelasyonu)

Çalışmamızda her iki grupta NPY düzeyleri ve WCST puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon tespit edilememiştir. NPY düzeylerinin WCST puanlarıyla ilişkisi (korelasyonu) Tablo 22’de sunulmuştur.

Tablo 22. NPY Düzeylerinin WCST Puanlarıyla İlişkisi (Korelasyonu)

Wisconsin Kart Eşleme Testi	Hasta (NPY Düzeyi) (N=40)		Kontrol (NPY Düzeyi) (N=40)	
	r	p	r	p
Toplam Doğru	0,123	0,449	-0,013	0,935
Toplam Hata	-0,123	0,449	0,013	0,935
Tamamlanmış Kategori Sayısı	0,099	0,544	-0,150	0,355
Perseveratif Tepki Sayısı	0,055	0,738	-0,077	0,639
Perseveratif Hata Sayısı	0,063	0,699	-0,061	0,708
Perseveratif Olmayan Hata Sayısı	-0,216	0,182	0,094	0,564
İlk Kategoriyi Tamamlamada Kullanılan Deneme Sayısı	-0,264	0,100	0,244	0,129
Kavramsal Düzey Tepki Sayısı	0,026	0,874	0,041	0,801
Kurulumu Sürdürmede Başarısızlık Puanı	-0,125	0,441	0,112	0,492

Spearman korelasyon analizi kullanılmıştır

4.9.5.4. NPY Düzeylerinin AVL T Puanlarıyla İlişkisi (Korelasyonu)

Çalışmamızda hasta grubunda NPY düzeyleri ve AVL T test puanları arasında anlamlı korelasyon tespit edilememiştir. Ancak kontrol grubunda NPY düzeyleri ile şaşırtma sonrası hatırlama ($r=0,452$ $p=0,003$), gecikmeli bellek ($r=0,471$ $p=0,002$), tanıma listesi A ($r=0,441$ $p=0,004$) ve B ($r=0,339$ $p=0,032$), tanıma listesi toplam ($r=0,313$ $p=0,049$) puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede pozitif yönlü düşük korelasyon tespit edilmiştir. NPY düzeylerinin AVL T puanlarıyla ilişkisi (korelasyonu) Tablo 23’de sunulmuştur.

Tablo 23. NPY Düzeylerinin AVL T Puanlarıyla İlişkisi (Korelasyonu)

İşitsel Sözel Öğrenme Testi (AVLT)	Hasta (NPY Düzeyi) (N=40)		Kontrol (NPY Düzeyi) (N=40)	
	r	p	r	p
AVLT A1 Doğru Toplamı (Anlık Bellek)	-0,175	0,281	0,097	0,552
AVLT A1-5 Doğru Cevap Toplamı (Öğrenme)	-0,184	0,257	0,240	0,136
AVLT A6 Doğru Cevap Toplamı (Şaşırtma Sonrası Hatırlama)	-0,220	0,172	0,452	0,003*
AVLT A7 Doğru Cevap Toplamı (Gecikmeli Bellek)	-0,240	0,136	0,471	0,002*
AVLT B1 Doğru Cevap Toplamı	0,046	0,779	0,216	0,181
AVLT Sözel Öğrenme Eğrisi ((A5) –(A1))	0,054	0,741	0,198	0,220
AVLT İleriye Bozucu Etki (PI) ((A1) –(B))	-0,273	0,088	-0,163	0,315

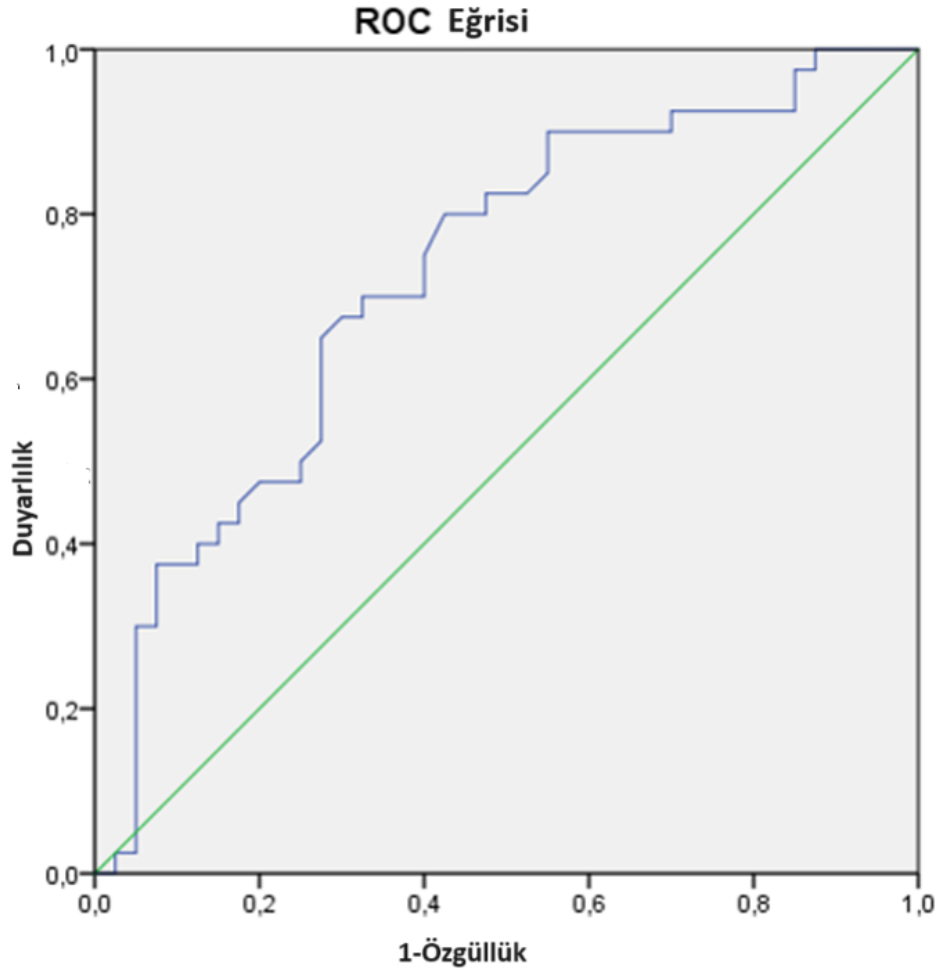
AVLT Geriye Bozucu Etki (RI) ((A5) –(A6))	0,118	0,467	-0,261	0,104
AVLT Tanıma Listesi Toplam (A+B)	-0,040	0,806	0,313	0,049*
AVLT Tanıma Listesi (A)	-0,216	0,180	0,441	0,004*
AVLT Tanıma Listesi (B)	-0,004	0,982	0,339	0,032*
Çeldiricilere Tepki Toplam Hata	0,026	0,875	-0,090	0,581
<i>Spearman korelasyon analizi kullanılmıştır</i>				

4.9.5.5. NPY Düzeylerinin ROC Analizi Sonuçları

NPY değerlerinin şizofreni hastalığını predikte etmedeki etkisini belirlemek için ROC analizi yapıp kesme değeri olarak 125.200 ng/l bulunmuştur. NPY’ nin bu değerin altındaki bireylerde %67.5 sensitivite ve %67.5 spesifite ile şizofreni hastalarını predikte ettiği görülmüştür. Sonuçlar Tablo 24’te sunulmuştur. ROC eğriside aşağıda sunulmuştur.

Tablo 24. NPY Düzeylerinin ROC Analizi Sonuçları

	AUC(%95)	Kesme Değeri	p	Sensitivite(%)	Spesifite(%)
NPY	0.726(0.615-0.838)	125.200	<0.001	67.5	67.5



Şekil 2 ROC Eğrisi

5.TARTIŞMA

Psikiyatride işlevsellik son yıllarda ön plana çıkan bir konu olmuştur. Psikiyatrik hastalıkların özellikle de Şizofreninin yetiyitimi kaybına neden olan ilk 5 hastalık içerisinde yer alması, bu konunun önemini arttırmaktadır. Şizofreni hastalarında işlevselliği arttırmak onların sosyal hayatta daha etkin olmalarını sağlayıp hem damgalanmalarını azaltacak hemde hastalığın remisyona girmesine katkıda bulunacaktır. Bunun sağlanması için de öncelikle işlevsellik kaybına neden olan mekanizmaların anlaşılması gerekmektedir.

Nöropeptidler Şizofreni etyolojisinde araştırılmış ve etkileri bazı çalışmalarla gösterilmiştir. Hem Nöropeptid Y'nin merkezi sinir sisteminde çok yaygın bulunması ve davranışsal ve duygusal etkilerinin bulunması, aynı zamanda strese dayanıklılık etmeni olarak kabul edilmesi nedeniyle şizofreni hastalarında sosyal işlevsellik ve içgörü ile ilişkisi üzerine de etkisi olabileceğini düşündürmüştür.

Şizofreni tanılı hastalar ve sağlıklı kontrollerin karşılaştırılacağı bu çalışmada şizofreni tanısı olan erişkin hastalarda sosyal işlevsellik ve içgörünün ölçekler ile ve sosyal işlevsellik ve içgörüyü etkileyebileceği düşünülen bilişsel işlevlerin nöropsikolojik testler ile değerlendirilerek Nöropeptid Y düzeylerinin sosyal işlevsellik ve içgörü ile ilişkisinin tespit edilmesi amaçlanmıştır.

Çalışmamızda hasta ve kontrol grubunun sosyodemografik verileri incelendiğinde; yaş, cinsiyet ve eğitim durumu açısından farklılık saptanmamıştır. Her iki grup medeni durum açısından incelendiğinde şizofreni hastalarında evli olma oranının istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük olduğu boşanma oranında daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Kültürler arası karşılaştırmalı araştırmalar, genel nüfusla karşılaştırıldığında şizofreni hastaları arasında daha düşük evlilik oranları ve daha yüksek ayrılık ve boşanma oranları olduğunu göstermiştir (227-229). Bizim çalışmamızda da literatürdeki bu veriyle uyumlu bulunmuştur.

Hasta ve kontrol grubu arasında çalışma durumu açısından kıyas yapıldığında; hasta grubunda çalışmama ve malulen emekli olma durumu kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Şizofreni hastalarında çalışmama ya da daha doğrusu çalışmama oranlarının yüksek olması bazı çalışmalarda gösterilmiştir (230). Şizofrenili bireylerde , genel bilişsel performansta önemli bir bozulma olduğu ve ortalama olarak sağlıklı kontrollerin yaklaşık iki standart sapma altında olduğu bazı çalışmalarda gösterilmiştir (231). Bilişsel işlevlerde olan bozulmanın, işsizlik ve bağımsız yaşayamama gibi kötü klinik sonuçlara yol açtığı çalışmalarda gösterilmiştir (232). Her ne kadar

toplumumuzda “evlenince düzelir” gibi bir inanış olsa da şizofreni hastalarındaki bilişsel bozulma ve bunun yol açtığı işsizlik ve bağımsız yaşayamama çalışmamızda saptanan evlilik oranlarının düşük olmasına, evlense dahi evliliği sürdürmede zorluk yaşamalarına neden oluyor olabilir. Ayrıca şizofreni hastalığının kendisinin oluşturduğu damgalanma etkisi de evlilik oranlarının düşük olmasına yol açıyor olabilir.

Çalışmamızda yaşanan yer açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Çalışmalarda kentsel yaşamın psikoz ve şizofreni riskini arttırdığı gösterilmiş olsa da çalışmamızda bu veri desteklenmemiştir (233).

Çalışmamızda gruplar arasında VKİ ve sigara kullanımı açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır. Şizofreni hastalarında obezite prevalansının dolayısıyla VKİ'nin genel popülasyona göre 1,5 kat ila 4 kat daha yüksek olduğu bildirilmiştir (234-236). Bunun nedenininse özellikle klozapin ve olanzapin gibi ikinci kuşak antipsikotiklerin kullanımı olduğu bilinmektedir. Çalışmamızdaki VKİ bulguları literatürle uyumlu bulunmamıştır. Sigara kullanımına gelince; sigara ve şizofreni arasındaki ilişki birkaç on yıl önce ortaya konmuştur (237, 238). Sigara yasakları, bırakma stratejileri ve toplumsal yaygınlığın azaltılması yoluyla sigara tüketimini azaltmaya yönelik dünya çapındaki çabalara rağmen, şizofreni hastaları hem sık hem de yoğun bir şekilde sigara içmektedir (239, 240). Ancak bizim bulgumuz literatürle uyumlu bulunmamıştır.

Bazı çalışmalarda psikotik bozuklukları (şizofreni ve şizoaffektif bozukluk dahil) olan bireylerin, psikiyatrik bozukluğu olmayan hastalara kıyasla yaşam boyu AKB tanısı alma olasılığının daha yüksek olduğunu göstermektedir (241). Veriler alkol kullanımı açısından incelendiğinde literatürün aksine kontrol grubunda alkol kullanımı oranı daha çok bulunmuştur ancak bu da kötüye kullanım şeklinde değildi. Çalışmamızda alkol kullanımının şizofreni hastalarında az olması bölgenin dini ve kültürel yapısından kaynaklanabileceği düşünüldü. Ayrıca şizofreni hastalarında işsizlik oranının fazla olması ve dolayısıyla gelir düzeyinin düşük olması da alkol kullanımını azaltıcı bir faktör olabileceği düşünüldü.

Çalışmamızda şizofreni hastalarında suisid öyküsü ve girişim sayısı kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha yüksekti. İntihar veya ciddi intihar girişimi ile ilişkili en sık görülen psikiyatrik hastalıklar duygudurum ve psikotik bozukluklardır. Şizofreni hastalarında yaşam boyu intihar oranı yaklaşık %10'dur. İntihar, şizofreni hastalarında beklenen yaşam süresinin azalmasına en büyük katkıyı yapan faktördür (242). Dolayısıyla

intihar konusu şizofreni hastalarında her zaman göz önünde bulundurulması gereken bir konu olmalıdır. Çalışmamızdaki veriler literatürle bağdaşmaktadır.

Bilişsel işlev, algılama, muhakeme ve hatırlama gibi çeşitli entelektüel yetenekleri içeren zihinsel bir süreçtir; bilişsel bozukluk ise bilişin veya entelektüel yeteneklerin bozulmasıdır (243). Şizofreni hastalarında bilişsel bozukluk, hastalığın temel semptomlarının bir parçası olarak düşünülebilir çünkü: (1) şizofreni hastalarının neredeyse tamamı (%98) premorbid durumlarına kıyasla bilişsel bozukluk göstermiştir (244). (2) Şizofreni hastaları, bilişsel alan başına değişen şiddette daha geniş bir bilişsel bozulma alanı göstermiştir ve (3) bilişsel bozulma, antipsikotik ilaç almayan şizofrenili bireylerde daha çok görülmektedir (245, 246). Çalışmamızda da bu verilerle tutarlı olarak şizofreni hastalarında kontrol grubuna kıyasla bilişsel işlevsellik açısından yaygın bir bozulma saptanmıştır.

Çalışmamızda uyguladığımız bilişsel işlev testlerinden biri Stroop testi olmuştur. Bu test algısal kurulumu, değişen talepler doğrultusunda ve bir 'bozucu etki' altında değiştirebilme kolaylığını; alışılmış bir davranış örüntüsünü bastırabilme ve olağan olmayan bir davranışı yapabilme yeteneğini ortaya koyar. WKET ve Stroop Testi'nde genelde, ketleme yeteneği ölçülmektedir. Ancak Stroop Testi'nde ketleme türü, olağan olmayan bir davranışı yapabilmek için, alışılmış bir davranış türünü bastıramama ile ilgilidir (211). Test bilişsel müdahaleyi engelleme becerisini ölçmek için yaygın olarak kullanılırken; önceki literatürde dikkat, işlem hızı, bilişsel esneklik ve çalışma belleği gibi diğer bilişsel işlevleri ölçmek için de uygulandığı bildirilmiştir (212).

Bir dizi çalışma, sol hemisfer lezyonlarında daha fazla Stroop etkileşimine işaret etmiştir. Sol frontal lob lezyonu olan hastaların hem Stroop hem de kelime akıcılığı testlerindeki performanslarının yavaşladığını, Stroop testinin -özellikle de renk-kelime girişim denemelerinin- yavaşlama etkilerini en belirgin şekilde ortaya çıkardığını bildirmiştir (247). Stroop etkisi uzun zamandır frontal lob disfonksiyonunun bir ölçüsü olarak kabul edilmektedir.

Karmaşık dikkat olarak isimlendirilen odaklanmış dikkat, seçici dikkat ve ketleyici dikkat kısımlarını Stroop interferans süresi (Stroop bozucu etkisi) ve bölüm 5 süresi ile; bilgi işleme hızını bölüm 1 ve bölüm 2 süreleriyle ölçmektedir (248, 249).

Şizofrenide en sık çalışılan ikinci bilişsel işlev bozukluğu alanı yürütücü işlevlerdir. Dört sistematik inceleme şizofreni hastalarında yürütücü işlevlerdeki bozulma düzeyini ele

almış olup, dört incelemenin tümü, şizofreni hastalarında sağlıklı kontrollere kıyasla yürütücü işlevlerde daha fazla bozulma olduğunu bildirmiştir (250-253). Ancak yürütücü işlevler alt bölümlere ayrılarak daha kapsamlı ve uygulanabilir veriler elde edilmeye çalışılmıştır. Yürütücü işlevlerin alt komponentlerinden biri “bilişsel ketleme” olarak ele alınmıştır. Yukarda bahsettiğimiz üzere Stroop testinin en çok ölçtüğü ve değerlendirdiği alan bu olmuştur. Stroop interferans süresi yürütücü işlevlerin ketleme alt bileşeninin ters bir göstergesi olarak görülebileceği ve dolayısıyla, ketlemedeki eksiklikler artmış bir interferans süresi ile sonuçlanması gerektiği öne sürülmüştür (254).

Stroop interferans kullanımı şizofreni araştırmalarında uzun bir geleneğe sahiptir ve 1960 yılında yayınlanan Wapner ve Krus'un çalışmasına kadar uzanmaktadır; bu çalışma şizofreni hastalarının kontrollere kıyasla interferans koşulunda orantısız olarak daha fazla zamana ihtiyaç duyduğunu gösteren ilk çalışmadır (255). Bu ilk çalışmalardan bu yana, Stroop interferansı sıklıkla uygulanmış ve büyük ölçüde tutarsız sonuçlar vermiştir ve şizofreni ile ilişkili bilişsel engelleme yetenekleri hakkında genel bir sonuca varılmasını engellemiştir (256). Tutarsızlık, kullanılan çok çeşitli interferans versiyonlarına atfedilmiştir (256, 257).

Westerhausen ve arkadaşlarının yaptığı, 1081 şizofreni hastası ve 1026 sağlıklı kontrolün verilerini özetleyen 36 çalışmayı içeren metaanalizde; şizofreni hastalarının belirgin bir interferans süresi gösterdiğini ortaya koymuştur (254).

İki inceleme bilgi işleme hızını incelemiştir. Bu incelemeler, şizofrenili bireylerde kontrollere kıyasla bilgi işleme hızında daha fazla bozulma olduğunu bulmuştur (258, 259).

Bütün bu verilere dayanarak çalışmamızda uygulanan Stroop testinde literatürle uyumlu olarak şizofreni grubunda kontrole kıyasla daha kötü performans gözlenmiştir. Stroop bölüm 1, bölüm 2, bölüm 3, bölüm 4, bölüm 5 süresi ve Stroop İnterferans süresi şizofreni hastalarında kontrole kıyasla daha yüksek saptanmıştır. Yalnızca Stroop 5 hata sayısında her iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Çalışmamızda şizofreni grubunda Stroop interferans süresi ve bölüm 5 süresinin kontrole kıyasla daha yüksek saptanması nedeniyle şizofreni hastalarında algısal kurulumun ve bilişsel ketlemenin bozulduğu; şizofreni hastalarının alışılmış bir davranış örüntüsünü bastırmakta zorluk yaşadıkları sonucu çıkarılabilir.

Çalışmamızda şizofreni grubunda bölüm 5 hata sayısı hariç tüm Stroop test bölümlerinde kontrole kıyasla daha kötü performans görülmesi şizofreni hastalarında bilgi

işleme hızında, bilişsel ketlemede ve karmaşık dikkat sürecinde bozulmalar olduğunu göstermektedir.

İST klinik nöropsikoloji uygulamalarında en sık kullanılan tarama testlerinden biridir. İST motor bileşenleri olan karmaşık bir görsel tarama testi olup, frontal bölge işlevlerine duyarlıdır. Bu testte başarılı olmak için motor hız, çeviklik ve dikkatli bir katılım gerekmektedir (18). Testin içerdiği bölümlerin (A ve B), zorluk açısından birbirinden farklı olduğu (Bölüm B, Bölüm A'dan daha zor) tepki süresindeki yavaşlama ile gösterilmiştir. Bölüm B'de, harf ve sayıdan oluşan farklı ikili sembol sistemi olması tepki süresinin uzamasına neden olmaktadır (215).

Bölüm B puanından Bölüm A puanının çıkartılması (B-A) ile elde edilen fark puanı temelde İST'nin değerlendirilmesinde yer alan hız bileşeninin etkisini ortadan kaldırmak üzere kullanılmaktadır. Bu puan hem zihinsel yetenek testleri hem de değişik bilişsel bozukluklarla yüksek korelasyon göstermiştir (216).

İST'nin özellikle B Bölümü yürütücü işlevlerden karmaşık dikkat, planlama set değiştirme ve tepki ketlemesinin ölçülmesinde yaygın olarak kullanılan nöropsikolojik bir ölçü aracıdır. Frontal hasarı olan ve olmayan kişilerin Bölüm A'daki performansları arasında fark gözlenmezken, frontal hasarlı kişilerin Bölüm B'deki performanslarının düştüğü gösterilmiştir (217, 218). Buna karşın, frontal hasarı olan hastaların normal deneklerle karşılaştırıldığında hem Bölüm A hem de Bölüm B'de düşük performans gösterdiklerini belirten çalışmalar da mevcuttur (219, 220).

Toplam 441 denek içeren dört vaka-kontrol çalışmasını inceleyen bir metaanalizde; 273 şizofreni hastası ve 168 sağlıklı kontrol arasındaki karşılaştırılmış; çıkan sonuçlarda, şizofreni hastaları arasında psikomotor işlem hızında anlamlı bir azalma olduğunu ve sağlıklı kontrollere kıyasla işlem hızında eksiklik yaşayan bir şizofreni hastasını tespit etme olasılığının yüksek (%74) olduğunu göstermiştir (260). Bu metaanalizde TMT-A kısmının psikomotor işlem hızını, TMT-B'de bilişsel esnekliği değerlendirildiği varsayılmıştır.

Bu metaanalizde ayrıca Huang ve arkadaşlarını çalışmasındaki ilaç kullanmayan hastaların TMT-A testini tamamlamak için genel hastalardan daha uzun süre (7,08 saniye) harcadıklarını bulmuşlar. Bu analizde bilişsel esnekliği değerlendirmek için toplam 7 vaka-kontrol çalışması dahil edilmiştir. Toplam 457 şizofreni hastası ile 309 sağlıklı kontrol arasındaki karşılaştırma da hastaların bilişsel esnekliğinin bozulduğu yani TMT-B sürelerinin fazla olduğu gösterilmiştir.

Çalışmamızın sonuçları gözden geçirildiğinde şizofreni grubunda çalışma belleği, karmaşık dikkat, planlama ve set değiştirme gibi yönetici işlevleri ve görsel tarama yeteneğine dayalı psikomotor işleme hızının kontrol grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı derecede bozulduğu söylenebilir. Çalışmamızda hasta grubunda da TMT-B sürelerinin kontrole kıyasla yüksek olması B bölümünün A bölümüne göre kompleks yapısı sebebiyle daha fazla görsel mekânsal işleme, daha fazla motor hız, çeviklik ve dikkat gerektirmesi nedeniyle bu gibi durumlarda şizofreni hastalarının sağlıklı gönüllülerden daha kötü bilişsel performans gösterdiği ancak bölüm A gibi daha basit görsel tarama yeteneğine dayalı işleme hızı gerektiğinde şizofreni hastalarının, bölüm B ye göre nispeten daha iyi performans sergilediği söylenebilir. B-A süresi hasta grubunda kontrole kıyasla daha yüksek olup hız bileşeninin etkisi ortadan kaldırıldığında dikkat, bilişsel esneklik, bozucu etkiye karşı koyabilme yeteneği açısından kontrol grubuna göre daha kötü performans ortaya konmuştur. Çalışmamızın verileri literatürle uyumlu bulunmuştur.

WCST, frontal lobların aracılık ettiği kabul edilen kavramsallaştırma, planlama ve bilişsel esneklik, görsel uzamsal çalışma belleği, tüm dengeli akıl yürütme, problem çözme ve set kaydırma becerisi açısından yürütücü işlevleri ölçeği sıklıkla ve yaygın olarak kullanılan bir nöropsikolojik testtir (206, 261, 262). Şizofreni hastalarının WCST'de sağlıklı kontrollerden daha kötü performans gösterdiği tutarlı bir şekilde gösterilmiştir (263, 264).

Ancak mevcut çalışmamızda tamamlanmış kategori sayısı ve kurulumu sürdürmede başarısızlık puanı haricinde hasta grubu ve kontrol grubu arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Çalışmamızda şizofreni hastalarının tamamladıkları kategori sayısı da kontrol grubuna göre daha az bulunmuştur. Ulaşılan toplam kategori sayısı genel başarıyı yansıttığı göz önünde bulunduğunda şizofreni grubu genel başarıda kontrollere göre daha az başarılı olmuştur. Bu açıdan elde ettiğimiz veri literatürle uyumlu bulunmuştur (265).

Kurulumu sürdürmede başarısızlık puanı, test sırasında doğru sıralama ilkesinin kaybının bir ölçüsüdür. Bu endeksin kavramsal instabiliteyi öngördüğü ifade edilmiştir. Aynı zamanda çalışma belleğinin bir ölçüsü olarak da yorumlanabileceği belirtilmiştir. Bu skor, bir set değişikliği için gerekli olan 10'a ulaşmadan önce beş doğru yanıt veya daha fazlasından oluşan ve ardından bir hatanın geldiği dizilerin sayısıdır (265). Çalışmamızda şizofreni hastaları, "kurulumun sürdürülmesi" konusunda da yetersiz bulunmuştur. Dolayısıyla çalışmamız şizofreni hastalarında yukardaki bilişsel testlerle uyumlu olarak çalışma belleği hasarını ve kavramsal instabilite varlığını ortaya koymuştur.

Diğer puanlar açısından ve testin geneli açısından çalışmamızın verileri literatürü doğrulayamamıştır. Bunun nedenleri düşünüldüğünde; testin bilgisayar ortamında yapılmış olması ve bu yüzden anlaşılmasının ve yönergeleri takip etmenin zor olabileceği, ayrıca kontrol grubundaki bazı bireylerin hasta grubundaki bireylerin yakın akrabası olmasının testin anlamlı çıkmasını etkileyen faktörler olabileceği varsayılmıştır.

Sözel malzemeye ilişkin bilgi işleme süreçlerini; sözel öğrenme, serbest hatırlamaya dayanan kısa süreli ve uzun süreli bellek, geriye doğru ve ileriye doğru bozucu etki ve tanıma türü hatırlama gibi birçok yönü ile ölçme gücüne sahip olması ve nispeten kısa sürede uygulanabilir olmasından dolayı, bellek testleri arasında en sık kullanılanlardan biri Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi (Auditory Verbal Learning Test; AVLT)'dir (221).

AVLT dilin alıcı ve motor türlerini içermekte, bu bakımdan da, genelde sol hemisferdeki premotor ve temporal alanlarının işlevselliğine dayanmaktadır (222). Bu doğrultuda, AVLT puanları, sol hemisfer hasarlı hastalarda düşmektedir (223).

Medial temporal loblardaki anormal aktivasyonla bağlantılı olan epizodik bellek bozukluğu, şizofrenili bireylerin yaşadığı en güçlü ve güvenilir bilişsel zorluklardan biri ve sosyal ve toplumsal işlevsellik ile yaşam kalitesinin önemli bir belirleyicisi olarak öne sürülmüştür (266-270).

Yukarda değindiğimiz üzere bazı çalışmalarda, sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında, şizofreni hastalarının işlem hızı, dikkat ve uyanıklık, çalışma belleği, sözel öğrenme, görsel öğrenme, muhakeme/problem çözme ve uzun süreli bellek dahil olmak üzere tüm bilişsel alanlarda bilişsel performanslarının bozulduğunu göstermiştir.

Mevcut çalışmamızda da AVLT testi ile değerlendirilen anlık bellek, öğrenme, şaşırtma sonrası hatırlama, uzun süreli bellek, sözel öğrenme eğrisi, tanıyarak hatırlama (tanıma listesi A ve B) test bölümlerinde literatürle uyumlu olarak şizofreni hastaları kontrollere kıyasla daha kötü performans sergilemiştir.

Şizofreni hastalarında bilişsel bozuklukların semptomatolojiye göre farklılık gösterip göstermediği bazı çalışmalarca ele alınmıştır. Bazı hipotezler, negatif ve dezorganize boyutların farklı frontal bilişsel bozukluklarla ilişkili olduğunu ileri sürmüştür (271, 272). Pozitif semptomlar, bozulmuş sözel hafıza veya bozulmamış bir zihinsel işlevle bağlantılı olabilir (273, 274). Buna karşın, bazı çalışmalar semptomatoloji ne olursa olsun nöropsikolojik bozuklukların benzer olabileceğini öne sürmüştür (275, 276). Örneğin,

frontal bilişsel bozukluklar negatif veya dezorganize semptomları olan hastalarda benzerdir ve amnezik işlev bozukluğu tüm şizofrenik hastalarda gözlenmiştir (277, 278).

Çalışmamızda Stroop testinin bölüm 4 (kelimelerin rengini okuma) süresi ile PANSS pozitif, negatif, genel psikopatoloji alt puanları ve toplam puanları arasında pozitif yönlü düşük dereceli ilişki saptanmıştır. Benzer şekilde bölüm 5 süreleriyle PANSS pozitif ve negatif alt puanları arasında pozitif yönlü düşük dereceli ilişki saptanmıştır. Hastalarda semptom şiddeti arttıkça bölümü tamamlama süresi uzamıştır. Stroop testi bölümleri ve neyi değerlendirdiğiyle ilgili bilgi yukarda verilmiştir. Bilişsel bozukluk ve şizofrenide semptom şiddetleri arasındaki ilişkiyle ilgili literatür verisi bir önceki paragrafta ele alınmıştır. Dolayısıyla çalışmamızın verileri literatürdeki bazı çalışmalarla uyumlu bazı çalışmalarla tutarsız bulunmuştur.

Çalışmamızda her ne kadar hastalar remisyon halinde çalışmaya alınmış olsalar da bilişsel testler ve PANSS skorlarıyla değerlendirilen hastalık şiddeti arasındaki ilişki incelenmiştir. Çalışmamızda WCST puanlarından testin genel başarısını gösteren tamamlanmış kategori sayısı ile PANSS pozitif belirtiler alt ölçek puanı arasında negatif yönde düşük derecede ilişki saptanmıştır. Yani pozitif belirti puanı arttıkça testte gösterilen genel başarı azalmıştır. Kavramsal düzey tepki yüzdesi, kavramsallaştırma derecesi ve soyutlama kapasitesi ile bağlantılıdır. Bu bilişsel yetenekler, frontal lobun düzgün çalışmasını gerektirir (279). Çalışmamızda bu puan türü ve PANSS negatif ve toplam puanları arasında negatif yönlü düşük dereceli ilişki saptanmıştır. PANSS negatif ve toplam puanları arttıkça kavramsal düzey tepki yüzdesi yani kavramsallaştırma becerisi ve soyutlama yeteneğinin hastalarda azaldığı sonucuna varılmıştır. Negatif belirtiler arttıkça hastalarda sosyal içe çekilmenin arttığı ve bununla uyaran eksikliğine yol açtığı, bu durumun bilişsel yıkımı kolaylaştıracağı göz önüne alınırsa bu verinin ortaya çıkması olası görünmektedir. Çalışmamızda bu veriler literatürle uyumlu bulunmuştur (280). Çalışmamızda WCST'nin diğer puan türlerinin anlamlı çıkmaması hastaların remisyon döneminde olmasına bağlanabilir.

TMT skorları ile hastalık şiddeti arasındaki ilişki ele alındığında çalışmamızda sadece A bölümünde yapılan hata sayısı ile PANNS pozitif alt puanı arasında pozitif yönlü düşük dereceli ilişki saptanmıştır. Pozitif semptomların şiddeti arttıkça yapılan hata sayısı da artmıştır. Literatürde bu veriyi destekleyen çalışmalar mevcuttur (281). Ancak yukarıda ele aldığımız üzere bunu doğrulamayan çalışmalar da mevcuttur (275, 276). Testin sadece

tek parametresinin anlamlı çıkması hastaların remisyon döneminde olmasına ve testin diğer bilişsel testlere göre nispeten kolay olmasına bağlanabilir.

AVLT puanlarından olan anlık bellek, öğrenme, şaşırtma sonrası hatırlama, gecikmeli bellek gibi puan türleriyle hastalık şiddeti arasında negatif yönlü düşük düzeyde ilişki saptanmıştır. Hastalık puanları arttıkça hatırlanan kelime sayısı azalmıştır. Hindistan’da yapılan bir çalışmada da verilerimize benzer olarak AVLT skorları ile PANSS arasında negatif ilişki saptanmıştır. Hastalık şiddetinin sözel bellek, hatırlama, gecikmeli hatırlama gibi yürütücü işlevleri etkileyebileceği söylenebilir.

Özellikle şizofreni hastalarında içgörünün önemi yadsınamaz çünkü hastalığa ilişkin içgörü, hastalığın genel tedavisini ve sonucunu etkileyebilir. Çeşitli çalışmalar içgörünün hastalığın şiddetiyle, şizofreni belirtileriyle (pozitif ve negatif belirtiler) ve genel işlevsel sonuç ile ilişkisini bulmuştur (282-286).

Bilişsel işlevlerin şizofreni hastalarında içgörüyü etkilediği varsayılmaktadır. Ancak, klinik içgörünün bilişsel işlevler ile ilişkisini değerlendiren çalışmalar çelişkili sonuçlar vermiştir (287, 288). Bazı çalışmalar şizofreni hastaları arasında bilişsel içgörü ve bilişsel işlev ilişkisini de değerlendirmiştir. Bu çalışmalar bilişsel içgörüyü değerlendirmek için Beck bilişsel içgörü ölçeğini (BBİÖ) kullanmışlardır. Bu çalışmalar bilişsel içgörünün çeşitli nörobilişsel alanlarla (bellek, yürütücü işlevler, bilişsel esneklik vb.) ilişkili olduğunu öne sürmüştür (289-292). Başka çalışmalar herhangi bir ilişki bulamamıştır (293, 294).

Çalışmamızda yapılan bilişsel testler ile BBİÖ puanları arasındaki ilişki incelendiğinde Stroop testi Bölüm 5 süresi, TMT-A hata sayısı ile negatif yönlü düşük düzeyli ilişki, AVLT’de anlık bellek, öğrenme, şaşırtma sonrası hatırlama, gecikmeli bellek, tanıma listesi A ve B ile pozitif yönlü düşük düzeyli ilişki saptanmışken; WCST puanlarıyla herhangi bir ilişki saptanmamıştır. Yapılan değerlendirme sonucunda bilişsel işlevler bozuldukça içgörünün azaldığı yorumu yapılabilir. Bulgularımız yukarda bahsedilen çalışmalar ele alınınca bazı çalışmalarla tutarlı, bazılarıyla tutarsız bulunmuştur.

Şizofrenide sosyal işlevselliğin; negatif ve pozitif semptomlar, duygudurum, sosyal davranışlar ve çevresel faktörlerden etkilenebildiği gösterilmiştir (167).

Sosyal davranışlar, sosyal algılama ve kognitif fonksiyonlar tarafından belirlenir (173). Sosyal algı, herhangi bir sosyal durumda içinde bulunulan ortam ve diğerlerinin duygusal yanıtı gibi göstergelerin algılanabilmesidir (164). Şizofrenili bireylerde sosyal

ipuçlarını yakalamada ve kişilerin yüzlerindeki duygu dışavurumunu algılamada problemler tespit edilmiş; yüzdeki duygu dışavurumunun algılanmasındaki bozukluk sosyal işlevsellikte bozulmayla ilişkilendirilmiştir (174, 175). Sosyal algı ile bilgi elde edildikten sonra sosyal amaçları elde etmek için çözüm üretilmesiye bilişsel fonksiyonlar ile ilişkilidir (164). Araştırmalar, işlevsel bozulmanın en güçlü şekilde psikotik semptomların şiddetiyle değil, bilişsel bozuklukla ilişkili olduğunu göstermektedir (295). Nörobilişsel işlevler arasında özellikle işlem belleği, sözel bellek, dikkat ve yürütücü işlevlerin şizofrenide sosyal işlevselliği öngördüğü saptanmıştır (176). Bilişsel bozukluk, gerçek dünyadaki işlevsellikte yetiyeitiminin önemli bir belirleyicisidir ve bilişsel bozuklukları ve işlevsel yetiyeitimini hedef alan müdahaleler araştırılmıştır (177).

Araştırmamızda Stroop testi bölüm 4 ve 5 süresi, bölüm 5 hata ve düzeltme sayısı ve interferans süresi ile işlevsellik puanları arasında negatif yönlü düşük dereceli ilişki bulunmuştur. Stroop testi daha önce değindiğimiz üzere dikkat, işlem hızı, bilişsel esneklik, bilişsel ketleme ve çalışma belleği gibi alanların değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. Çalışmamızda bu alanlarda bozulmalar arttıkça işlevsellikte düşük dereceli de olsa bozulmalar olduğu gösterilmiştir.

Bir diğer testimiz olan AVLT ile işlevsellik puanları ilişkisi incelendiğinde; anlık bellek, öğrenme, şaşırtma sonrası hatırlama, gecikmeli bellek ve ileriye bozucu etki ile işlevsellik puanları arasında pozitif yönlü düşük düzeyli ilişki tespit edilmiştir. Genel olarak bellek fonksiyonlarının değerlendirildiği AVLT testinde bozulmalar arttıkça işlevsellikte düşme olduğu çalışmamızda gösterilmiştir. Bu açıdan bulgularımız literatürle uyumlu bulunmaktadır. Araştırmamızda WCST ve TMT testleri ile işlevsellik puanları arasında ilişki tespit edilememiştir. WCST' nin bilgisayar formunun kullanılması ve kontrol grubunun sosyokültürel düzeyleriyle uyumlu olarak bilgisayar kullanımına çok hakim olmamaları, TMT testinin diğer testlere göre kolay olması şizofreni hastaları tarafından daha rahat yapılmış olabileceği şeklinde yorumlanabileceğinden ötürü bu testlerle ilişki saptanmamış olması muhtemeldir.

Yapılan birçok çalışma içgörü düzeyinin yaşam kalitesini etkilediğini vurgulamış, içgörüde iyileşmenin sosyal işlevselliği arttırabileceğinin altını çizmiştir. Buna ek olarak içgörü azlığı ya da kaybı tedaviye uyumu bozduğu, hospitalizasyon oranını arttırdığı, psikososyal işlevsellikte düşüş ve kötü prognoz ile ilişkili olduğu birçok araştırma tarafından belirtilmiştir (190, 191).

Gülcüoğlu ve arkadaşlarının 2023 yılında yayımlanan çalışmalarında bilişsel içgörü ve sosyal işlevsellik arasında orta derecede anlamlı pozitif bir korelasyon tespit edilmiştir. Bilişsel içgörü ve sosyal işlevselliği yüksek olan katılımcıların daha fazla problem ve duygu odaklı başa çıkma yöntemleri kullandıkları bulunmuştur (296).

İçgörü eksikliği şizofreni hastaları arasında yaygındır ve %50-80 arasında etkilidir. Kötü içgörü, daha fazla psikososyal işlev bozukluğu, daha kötü yaşam kalitesi (297, 298). Tersine, iyi bir içgörünün daha iyi global işlevsellik ve sosyal uyum veya çalışma performansı (Lysaker ve ark., 2002; Erickson ve ark., 2011) gibi bazı özel alanlarda daha iyi işlevsellik ile ilişkili olduğu bulunmuştur (299-303).

Çalışmamızda bilişsel içgörü ve sosyal işlevsellik arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır. Ancak PANSS G12 alt puanıyla değerlendirilen klinik içgörü arasında tek değişkenli doğrusal regresyon analizinde anlamlı ilişki bulunmuştur. Çalışmamızda bilişsel içgörüyle işlevsellik arasında anlamlı bir ilişki çıkmaması; hastaların remisyon döneminde olması, uygulanan ölçekteki deneyim yetersizliğine bağlanabilir. Ancak klinik içgörüyle ilgili olan bulgumuz literatürle uyumlu bulunmuştur.

Nöropeptid Y(NPY), domuz beyininden izole edilmiş ve daha sonra memeli merkezi ve periferik sinir sistemlerinde yüksek konsantrasyonlarda bulunan ve geniş çapta dağılmış, yüksek düzeyde korunmuş 36-kalıntılı bir peptidtir (10).

NPY, merkezi sinir sisteminde (MSS) ve sempatik ganglionlarda yaygın olarak ifade edilir. NPY immünopozitif nöronlar ön beyin limbik yapılarında ve beyin sapında bol miktarda bulunur. NPY ekspresyonu kolesistokininin ve somatostatin ekspresyonunu geçerek amigdala, nükleus akumbens, çeşitli hipotalamik çekirdekler, korteks ve hipokampüste yüksek ekspresyon ile insan beyinde en bol bulunan nöropeptid haline gelir. İnsan beyin dokusunda NPY mRNA'sının incelenmesi, neokorteksin II. ve VI. katmanlarında, dentat girusun polimorfik katmanında, bazal ganglionlarda ve amigdalada bolluk olduğunu ortaya koymaktadır. Kemirgenlerde hipotalamus, amigdala, korteks, hipokampus, nükleus akumbens, periaquaduktal gri alan, dorsal rafe nükleusu, ventral medulladaki A1-A3 noradrenerjik hücre grupları ve locus coeruleus'un NPY eksprese ettiği bildirilmiştir. Periferik olarak, NPY sempatik sinirlerde, adrenal bez sinir liflerinde ve adrenal kromaffin hücrelerinde eksprese edilir. Akciğer, idrar yolu, dalak, kan damarları ve üreme organları gibi ektranöral dokular da NPY eksprese eder (11).

NPYerjik sistem, örneğin gıda alımının düzenlenmesi, cinsel davranış, bilgi işleme, biliş, öğrenme ve hafıza, sempatik aktivite ve uyku düzenlemesinde önemli bir rol oynar. NPY, anksiyeteyi azaltan bir anksiyolitik peptiddir. Streste ve psikiyatrik bozukluklarda önemli bir rol oynadığı bilinmektedir. NPY, anksiyetenin ve stresin davranışsal etkileri üzerinde antagonist etki gösteren en güçlü endojen madde olarak bildirilmektedir. Periferik NPY ölçümlerinde NPY düzeyi düşük bulunan bireylerde anksiyete ve depresif bozukluk riski yüksek saptanmıştır. Yapılan bir diğer araştırmada tekrarlayan özkıyım girişimi olan hastaların en düşük NPY düzeyine sahip olduğu bulunmuştur. Travma sonrası stres bozukluğu ve depresyon hastalarında düşük NPY konsantrasyonları gözlenmiştir. Depresyonun genetik ve çevresel hayvan modellerinde, travma sonrası stres bozukluğu (TSSB) hayvan modelinde, depresif hastalardan alınan BOS'ta ve depresif hastaların ölüm sonrası beyinlerinde seçilen beyin bölgelerinde NPY ekspresyonunun azaldığı bulunmuştur. Sonuç olarak, bozulmuş merkezi NPY sinyali depresyon, anksiyete, şizofreni, alkolizm ve TSSB patofizyolojisinde rol oynayabilir (10, 304-307). Dahası, genetikten fizyolojiye kadar biriken veriler, NPY'yi insanlarda potansiyel bir 'strese dayanıklılık' faktörü olarak göstermektedir. NPY'nin insanlarda stresin davranışsal etkilerindeki rolü, askeri hayatta kalma eğitimi alan askerlerde aşırı sorgu stresinin ardından plazma NPY'yi ölçen çalışmalarla desteklenmektedir. Daha yüksek NPY'ye sahip bireyler 'strese dayanıklı' ve daha iyi performans puanlarına sahipken, daha düşük NPY disosiyasyon semptomlarıyla ilişkiliydi. NPY ekspresyonunda ki bireyler arası varyasyonun insanlarda duygu ve stres dayanıklılığını kontrol ettiği bildirilmiştir. Haplotip odaklı NPY ekspresyon analizi, düşük NPY eksprese eden bireylerin amigdalada daha yüksek aktivite ve artan duygusal reaktivite gösterdiğini ortaya koymuştur. İlginç bir şekilde, NPY ekspresyonu sürekli kaygı ile ters orantılıdır. Dolayısıyla, düşük NPY seviyeleri insanlarda stres direncinin azalmasıyla ilişkili olabilir. NPY sisteminin, amigdala, stria terminalisin yatak çekirdeği ve beyin sapı gibi beyin bölgelerinde kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH) ve norepinefrin (NE) gibi prostres vericilerinin aktivitesini kontrol ederek MSS aktivitesini azaltan fizyolojik bir 'fren' sistemi olarak çalıştığı gösterilmiştir (11).

NPY'nin şizofrenideki rolü üzerine yapılan araştırmalar karışık sonuçlar vermiştir. Bazı çalışmalar şizofreni hastaları ile sağlıklı kontroller arasında NPY seviyelerinde herhangi bir farklılık bulmazken, diğerleri belirli bir NPY gen polimorfizmi ile bozukluk arasında potansiyel bir ilişki olduğunu bildirmiştir (194, 195). Ayrıca, NPY şizofreni ile ilişkili davranışların potansiyel bir modülatörü olarak tanımlanmıştır (196). NPY'nin

şizofrenideki rolünü ve bir biyobelirteç veya terapötik hedef olarak potansiyelini netleştirmek için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

NPY ve yaş ilişkisi incelendiğinde; özellikle, sıçanlarda ileri yaşlarda çeşitli serebral bölgelerde NPY'nin işlevinde ve içeriğinde azalma olduğu gösterilmiştir (308). İtalya'da yapılan bir çalışmada hastalar yaş olarak "23-38", "40-58" ve "63-82" olarak 3 gruba ayrılmış ve NPY'nin yaş ile ilişkisi incelenmiş olup sadece grup 3 olan 63-82 yaş arasındakilerle anlamlı korelasyon bulunmuştur (309). İsveç'te şizofreni hastalarıyla yapılan bir çalışmada NPY seviyelerinin yaş, cinsiyet ve antipsikotik kullanıp kullanama ile ilişkisi bulunmamış (310).

Şizofreni hastalarında BOS'ta NPY benzeri immünoreaktivite ölçümü yapılan bir çalışmada BOS NPY benzeri immünoreaktivite yaş arttıkça ve hastalık süresi uzadıkça azalmıştır. NPY benzeri immünoreaktivite ile şizofrenik davranış, yani pozitif semptomlar arasındaki ilişkiler yalnızca klinik olarak stabil (nüksetmemiş) ilaçsız hastalarda gözlenmiştir (311). 2015 yılında yayımlanan bir çalışmada NPY düzeyinin yaş, boy, kilo, VKİ, karın, bel, kalça ve bacak çevresi ve tedavi süresi ile anlamlı bir korelasyonu bulunmamıştır (312). Hastalık şiddeti açısından bakıldığında 2012-2015 yılları arasında Polonyada yürütülen bir takip çalışmasında; NPY ile PANSS skorları (her üç kontrolde de) veya PANSS maddelerinden herhangi biri arasında korelasyon bulunmamıştır (313).

Çalışmamızda şizofreni hastaları ve kontrol grubu arasında NPY düzeyleri açısından anlamlı farklılık bulunmuştur. Şizofreni hastalarında NPY düzeyleri beklediğimiz gibi daha düşük bulunmuştur. Bazı çalışmalar farklılık bulmazken bazı çalışmalarda farklılık ortaya konmuştur ((194, 195). NPY'nin merkezi sinir sisteminde yaygın olarak eksprese edilmesi ve şizofreni hastalarında merkezi sinir sisteminde dopamin, serotonin, glutamat, GABA gibi yaygın olan nörotransmitter sistemlerinde bozukluk olması; NPY düzeylerinin şizofreni hastalarında daha düşük olmasını sağlamış olabilir. Itokawa ve arkadaşlarının çalışmasında NPY'deki -485T allelinin beyindeki nöropeptidleri azaltarak şizofeniye yatkınlık oluşturabileceğini düşündürmüştür. Kuromitsu ve arkadaşları DNA mikroyarray teknolojisi kullanarak şizofreni hastalarının frontal kortekslerinde NPY mRNA seviyelerinin eşleştirilmiş kontrollerinkine kıyasla önemli ölçüde azaldığını bildirmiştir (314). Bu çalışmaların verilerine dayanarak çalışmamızda şizofreni hastalarında NPY düzeylerinin düşük çıkması genetik etmenlere de bağlanabilir.

Çalışmamızda NPY değerlerinin şizofreni hastalığını predikte etmedeki etkisini belirlemek için ROC analizi yapıp kesme değeri olarak 125.200 ng/l bulunmuştur. NPY'nin bu değerin altındaki bireylerde %67,5 sensitivite ve %67,5 spesifite ile şizofreni hastalarını predikte ettiği görülmüştür. Literatürde böyle bir veri bulunmamaktadır. Bu açıdan çalışmamız literatüre katkı sağlamaktadır.

NPY düzeyleri ve yaş ilişkisi ele alındığında; çalışmamızda hasta grubunda yaş ilerledikçe NPY düzeylerinin azaldığı tespit edilmiştir. 2017 yılında Finlandiya'da 180 şizofreni hastasıyla yapılan bir çalışmada yaşla pozitif korelasyon bulunmuştur (315). Ancak kontrol grubunda bu durum görülmemiştir. Bu açıdan verimiz literatürle uyumlu bulunmamıştır. Her ne kadar ilaç kullanımı, ilaçlı hastalık süresi, hastalık süresi gibi faktörlerin NPY düzeyleri üzerinde etkisi gösterilmemiş olsa da, NPY düzeylerinin yaşla azalması hastalık süresinin merkezi sinir sistemindeki yıkıcı etkisine bağlanabilir. Örneklem grubumuz küçük olduğundan hastalık süresinin NPY üzerindeki etkisi tespit edilememiş olabilir. Yaşla kısmen beyin dokusunda küçülme olması da buna katkı sağlamış olabilir ancak bu etki kontrol grubunda doğrulanamadı. Şizofreni hastalarındaki küçülme daha fazla olmuş olabilir.

Diğer sosyodemografik veriler incelendiğinde çalışmamızda hem hasta hem kontrol grubunda cinsiyet, medeni hal, çalışma durumu, eğitim süresi gibi parametrelerle ilişki tespit edilememiştir. İsveç'te şizofreni hastalarıyla yapılan bir çalışmada NPY seviyelerinin yaş, cinsiyet ve antipsikotik kullanıp kullanama ile ilişkisi bulunmamış (310). Dolayısıyla bu açıdan verimiz literatürle uyumlu bulunmuştur. Ancak öte yandan da anlamlı çıkmaması örneklem grubunu küçük olması ve hastaların remisyonda olması durumuna bağlanabilir.

NPY'nin hastalık verileriyle ilişkisi incelendiğinde çalışmamızda herhangi bir hastalık verisiyle ilişkili bulunamamıştır. Çalışmamızda ilaç kullanmayan ve remisyonda olmayan grubun olmaması bu faktörlerin etkisinin ne düzeyde olduğunun anlaşılmasını zorlaştırmış olabilir. Bir hayvan çalışmasında kronik nöroleptik kullanımının serebral kortekste NPY düzeylerini arttırdığı bulunmuş (316). Dolayısıyla çalışmamızdaki hasta grubunun hepsinin ilaç kullanıyor olması ve remisyonda olması bu faktörlerin etki gücünü azaltmış olabilir.

NPY'nin klinik verilerle ilişkisi incelendiğinde; hem hasta grubunda hem de kontrol grubunda VKİ, sigara kullanımı, alkol kullanımı gibi faktörlerin istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi tespit edilemedi. 2015 yılında yayımlanan bir çalışmada NPY düzeyinin yaş, boy,

kilo, VKİ, karın, bel, kalça ve bacak çevresi ve tedavi süresi ile anlamlı bir korelasyonu bulunmamıştır (312). Her ne kadar NPY'nin gıda alımının düzenlenmesinde etkisinin olduğu bilinse de çalışmamızda VKİ ile ilişkisi tespit edilemedi. Bu durum örneklem grubunun azlığına bağlanabilir.

NPY ve bilişsel testler arasındaki ilişki incelendiğinde; çalışmamızda hasta grubunda uygulanmış olan 4 tane bilişsel işlev testinden herhangi bir puan türüyle ilişkisi tespit edilememiştir. Ancak kontrol grubunda Stroop testi ve AVLT testinden bazı puan türleriyle ilişkisi tespit edilmiştir. Yukarıda bahsettiğimiz üzere NPYerjik sistem, bilgi işleme, biliş, öğrenme ve hafıza, sempatik aktivite ve uyku düzenlemesinde önemli bir rol oynar. Bununla kısmen tutarlı olarak kontrol grubunda bilişsel testlerle ilişkisini göstermiş olduk. Hasta grubunda NPY düzeylerinin birbirine yakın olması ve hasta sayısının az olması bilişsel testlerle olan ilişkisini gölgelemiş olabilir.

NPY ve içgörü ilişkisine gelince; temel olarak frontal korteksin aracılık ettiği içgörünün orbitofrontal korteks (OFK) ve DLPFK ile ilişkili olduğu bulunmuştur (187). İçgörü eksikliği ile frontal kortikal atrofi arasında bağlantıya rastlanılmış, ruhsal hastalık farkındalık boyutu başta olmak üzere, içgörü eksikliği prefrontal gri madde hacmindeki küçülme ile ilişkili bulunmuştur (188). Kuromitsu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise DNA mikroarray teknolojisi kullanarak şizofreni hastalarının frontal kortekslerinde NPY mRNA seviyelerinin eşleştirilmiş kontrollerinkine kıyasla önemli ölçüde azaldığını bildirmiştir (314). NPY eksikliğinin frontal kortekste azalmış olduğunun gösterilmesi ve içgörünün de frontal korteks işleviyle ilgili olması ikisi arasında bir ilişki olabileceğini düşündürmüştür. Ancak çalışmamızda böyle bir ilişki tespit edilememiştir. Hastaların remisyon döneminde olması, dolayısıyla içgörülerinin genel olarak iyi olması, incelenen hasta sayısının kısmen az olması ve NPY seviyelerinin de hasta grubunda birbirine yakın olması bu ilişkinin tespitini zorlaştırmış olabilir. Literatürde de incelediğimiz kadarıyla bu ilişkiyi ele alan bir çalışma bulunmamaktadır.

NPY ve işlevsellik ilişkisi ele alındığında; genetikten fizyolojiye kadar biriken verilerin, NPY'yi insanlarda potansiyel bir 'strese dayanıklılık' faktörü olarak göstermesi, TSSB hastalarında dayanıklılıkla ilişkili bulunması, şizofreninin patofizyolojisinde rolünün olması ve şizofreni ile ilişkili davranışların potansiyel bir modülatörü olarak gösterilmesi bizi şizofreni hastalarında sosyal işlevsellik ile ilişkisini incelemeye yönlendirmişti. Genel olarak gündelik hayatta ve iş hayatında stresin etkisinin yüksek olması, özellikle de şizofreni hastaları stres verici olaylara ve durumlara karşı daha kırılgan olduklarından stresin etkisi

daha da önem kazanmaktadır. Dolayısıyla bu durum strese dayanıklılığı arttıracak hem biyolojik hem de davranışsal faktörlere dikkati çekmektedir.

Çalışmamızda biyolojik bir faktör olarak NPY'nin dayanıklılığı etkilemesinden dolayı şizofreni hastalarında sosyal işlevselliği etkileyip etkilemeyeceği incelenmiş ancak herhangi bir ilişki bulunamamıştır. İsveç'te yapılan bir çalışmada artan NPY seviyelerinin daha yüksek bir sosyal yetkinlik seviyesi ile kesitsel olarak ilişkili olduğu bulunmuş. Ancak sosyal ilgi ile ilişkisi tespit edilememiş (310). Literatürde NPY ve işlevsellikle ilişkisini doğrudan inceleyen başka çalışma bulunmamaktadır. Dolayısıyla NPY ve sosyal işlevsellik ilişkisi için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda NPY ile ilgili uç değerlerin olması sonuçların korelasyonunu etkilemiş olabilir. Akut strese maruz kalmanın insanlarda dolaşımdaki plazma NPY seviyelerini önemli ölçüde etkilediğini ve stres altındaki davranışsal performansla pozitif ilişkili olduğunu bulan çalışmalar mevcuttur (317). Çalışmamızın nispeten kapalı bir ortamda olması, şizofreni hastalarının sosyal etkileşim altında strese yatkın olması bu NPY üzerine olan stres etkisi arttırmış olup bazı bireylerde çok yüksek çıkmış olmasını sağlamış olabilir. Ayrıca NPY düzeyleri ölçümü için BOS kullanılmayıp kan örneklerinin kullanılması bu ilişkinin netliğinin ortaya çıkmasına engel olmuş olabilir.

Çalışmamızda örneklemin küçük olması, hastaların remisyonda olması ve ilaç kullanıyor olması, güçlü sosyal desteğin olması NPY'nin etkisinin belirginliğini azaltmış olup anlamlılığını etkilemiş olabilir. Çalışmamız NPY'nin işlevsellikte tek başına belirleyici bir faktör olmadığını, kompanse edici faktörlerin bulunduğunu göstermiş bulunmaktadır.

Sonuç olarak, sosyal işlevsellikteki eksikliklerin şizofreni hastalarının günlük yaşamı üzerinde kapsamlı engelleyici etkileri vardır. MSS'deki biyokimyasal risk faktörlerinin (NPY gibi) ve şizofrenideki sosyal işlevin daha iyi anlaşılması, sosyal eksikliklerin altında yatan patogenezin anlaşılması ve yeni tedavilerin geliştirilmesi için önemli etkilere sahip olabilir. NPY düzeyleri ile şizofreni sonuçları arasındaki ilişkinin daha iyi bilinmesi ve anlaşılması bu yönde atılmış bir adım olabilir. Baker ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada BOS'taki NPY düzeylerinin kandaki düzeylere göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir(318).

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sosyal işlevsellik ve hastalığa karşı içgörü şizofrenili bireylerde her zaman önde gelen sorunlar olmuştur. Sosyal işlevsellikte bozulma hastalığın yıkıcı etkilerinden biri olup bireyin toplumda rol edinmesine engel olmuştur. Aynı zamanda hastalığın damgalayıcı etkisini arttıran faktörlerden biridir. Hatta hastalarda sosyal açıdan yetersiz olmak ve yetersiz görülmek ve bakım verenlerine yük olmak intihara götüren sebeplerden biri olmuştur. İçgöründe hastanın tedaviye uyumunu arttıran dolayısıyla şizofreninin bilişsel işlevlerdeki bozulmasına engel olan çok önemli bir etken olarak öne çıkmaktadır. Çalışmalarda da içgörü ve işlevsellik arasındaki ilişki ortaya konmuştur.

Şizofreni hastalarında sosyal işlevselliğin bozuk olması ülkelerin ekonomisine ve hastaların bakım verenlerine büyük yük getirmektedir. Dolayısıyla şizofreni hastalarında sosyal işlevselliği etkileyen çevresel ve biyolojik faktörler üzerine birçok çalışma yapılmıştır.

Bizde kendi çalışmamızda biyolojik faktörlerden biri olan NPY hormonuyla sosyal işlevsellik arasındaki ilişkiyi incelemek istedik. Literatürde buna yönelik olarak yatan hastalarda yapılan bir çalışma mevcuttu. O çalışmada sosyal yetkinlik ile kesitsel ilişkisi bulunmuştu. Bizim çalışmamızda ayaktan hastalar ve remisyonda olanlar ele alındı. Kontrol grubu eklenip karşılaştırma yapıldı.

Çalışmamızda hasta ve kontrol grubu arasında NPY düzeyleri açısından anlamlı farklılık tespit edildi. Literatürde farklılık tespit eden ve etmeyen çalışmalar bulunmakta ve çalışmamız farklılık tespit edilmesi lehine katkı sağlamıştır. Ayrıca şizofrenili bireylerde yaşla ters korelasyonu olduğu görüldü. Normal bireylerde yaşla ters ilişkisi olduğu literatürde gösterilmiş olmasına rağmen şizofrenili bireylerde böyle bir veri bulunmamaktaydı. Bu açıdan çalışmamız literatüre katkı sağlamış bulunmaktadır.

Her ne kadar çalışmamızda şizofreni hastalarında bilişsel işlev testleriyle NPY düzeyleri arasında ilişki tespit edilmese de kontrol grubunda bu ilişki bulunmuştur. NPY'nin bilgi işleme, öğrenme ve hafıza üzerine etkisinin olduğu bilinmektedir. Çalışmamızdaki bu veri literatürü doğrulamaktadır.

Çalışmamızda yeni bir veri olarak NPY düzeylerinin şizofreniyi %67.5 spesifite ve %67.5 sensitivite ile predikte ettiği tespit edilmiştir.

Çalışmamızın ana amacı olan NPY ve sosyal işlevsellik arasındaki ilişki çalışmamızda tespit edilememiştir. Buna etki edebilecek faktörlere yukarda değinilmiştir. Gelecekte bulgularımızı ele alarak daha büyük örneklemlemlerle daha fazla ve uzunlamasına araştırmalar yapılması gerekmektedir.

7. Çalışmanın Güçlü Yönleri ve Sınırlılıkları

Çalışmamızda bilişsel işlevleri ve NPY düzeylerini etkileyebilecek yaş cinsiyet eğitim düzeyi açısından eşleştirilmesi, NPY düzeylerini etkileyebilecek ek hastalıkların her iki grupta da dışlanması, hastaların remisyon döneminde alınarak olası inflamatuvar düzeneklerin etkisinin minime indirilmesi, hasta ve kontrol grubunda sonuçları etkileyebilecek yoğun alkol ve madde kullanımının olmaması, her iki grupta da beden kitle endeksi açısından anlamlı fark olmaması, kontrol grubunun olması, çalışmamızın güçlü yönlerini oluştururken; çalışmamızın kesitsel yapısı nedeniyle hastaların hastalık öncesi bilişsel işlev ve NPY düzeylerinin bilinmemesi, NPY düzeylerinin kandan ölçülmesi, NPY düzeylerinin hastalık süreci boyunca değişiminin ve hastalık süreci boyunca NPY düzeyleriyle PANSS skorları gibi klinik özelliklerle bilişsel işlevlerin ilişkisinin izlenmemiş olması, hastaların tedavilerinde kullandıkları ilaç içeriği ve miktarının farklı olması, sosyal işlevselliği değerlendirmek için tek ölçek kullanılması, örneklem grubunun küçük olması çalışmamızın kısıtlılıklarını oluşturmaktadır.

8.KAYNAKLAR

1. Nucifora FC, Jr., Woznica E, Lee BJ, Cascella N, Sawa A. Treatment resistant schizophrenia: Clinical, biological, and therapeutic perspectives. *Neurobiol Dis.* 2019;131:104257.
2. Owen MJ, Sawa A, Mortensen PB. Schizophrenia. *Lancet.* 2016;388(10039):86-97.
3. Zamanpoor M. Schizophrenia in a genomic era: a review from the pathogenesis, genetic and environmental etiology to diagnosis and treatment insights. *Psychiatr Genet.* 2020;30(1):1-9.
4. Öztürk Orhan, Uluşahin A. Ruh Sağlığı ve Bozuklukları. 16.Baskı ed. Ankara: Nobel Tıp Kitabevi; 2020.
5. Winship IR, Dursun SM, Baker GB, Balista PA, Kandratavicius L, Maia-de-Oliveira JP, et al. An Overview of Animal Models Related to Schizophrenia. *Can J Psychiatry.* 2019;64(1):5-17.
6. Yang AC, Tsai SJ. New Targets for Schizophrenia Treatment beyond the Dopamine Hypothesis. *Int J Mol Sci.* 2017;18(8).
7. Li C, Kim K. Neuropeptides. *WormBook.* 2008:1-36.
8. Rodriguez B, Nani JV, Almeida PGC, Brietzke E, Lee RS, Hayashi MAF. Neuropeptides and oligopeptidases in schizophrenia. *Neurosci Biobehav Rev.* 2020;108:679-93.
9. Neugebauer V, Mazzitelli M, Cragg B, Ji G, Navratilova E, Porreca F. Amygdala, neuropeptides, and chronic pain-related affective behaviors. *Neuropharmacology.* 2020;170:108052.
10. Nikisch G, Baumann P, Liu T, Mathe AA. Quetiapine affects neuropeptide Y and corticotropin-releasing hormone in cerebrospinal fluid from schizophrenia patients: relationship to depression and anxiety symptoms and to treatment response. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2012;15(8):1051-61.
11. Sah R, Geraciotti TD. Neuropeptide Y and posttraumatic stress disorder. *Mol Psychiatry.* 2013;18(6):646-55.
12. Escandell MJ, Prat G, Garcia-Franco M, Martin-Martinez JR, Ochoa S, Tortades I, et al. Clinical symptoms and social functioning in schizophrenia. *Rev Psiquiatr Salud Ment (Engl Ed).* 2020.
13. Oyeboode F. Sims' Symptoms in the Mind: Textbook of Descriptive Psychopathology. Fifth ed. London, UK: Saunders Elsevier; 2015.
14. Soygür H, Alptekin K, Atbaşoğlu EC, Herken H. Şizofreni ve diğer psikotik bozukluklar. 1. Baskı Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları. 2007;500.

15. KARAKUŞ G, KOCAL Y, Damla S. Şizofreni: Etyoloji, klinik özellikler ve tedavi. Arşiv Kaynak Tarama Dergisi. 2017;26(2):251-67.
16. Benjamin J. Sadock MD, Virginia A. Sadock MD, Pedro Ruiz MD. Kaplan & Sadock's COMPREHENSIVE TEXTBOOK OF PSYCHIATRY. NINTH ed. Benjamin J. Sadock MD, Virginia A. Sadock MD, Pedro Ruiz MD, editors. 530 Walnut Street Philadelphia, PA 19106 USA: LIPPINCOTT WILLIAMS & WILKINS; 2009.
17. Geddes JR, Andreasen NC, Goodwin GM. New Oxford Textbook of Psychiatry. THIRD ed. Geddes JR, Andreasen NC, Goodwin GM, editors. Great Clarendon Street, Oxford, OX2 6DP, United Kingdom: Oxford University Press; 2020.
18. Danacı AE, Böke Ö, Saka MC, Erol A, Kaymak SU. Şizofreni ve Diğer Psikotik Bozukluklar. 2.Baskı ed. Ankara: Türkiye Psikiyatri Derneği; 2018.
19. Gaebel W, Stricker J, Kerst A. Changes from ICD-10 to ICD-11 and future directions in psychiatric classification. Dialogues in Clinical Neuroscience. 2020;22(1):7-15.
20. McCutcheon RA, Reis Marques T, Howes OD. Schizophrenia-An Overview. JAMA Psychiatry. 2020;77(2):201-10.
21. Velligan DI, Rao S. The Epidemiology and Global Burden of Schizophrenia. The Journal of Clinical Psychiatry. 2023;84(1).
22. Orrico-Sánchez A, López-Lacort M, Muñoz-Quiles C, Sanfélix-Gimeno G, Díez-Domingo J. Epidemiology of schizophrenia and its management over 8-years period using real-world data in Spain. BMC Psychiatry. 2020;20(1):149.
23. Saha S, Chant D, Welham J, McGrath J. A systematic review of the prevalence of schizophrenia. PLoS Med. 2005;2(5):e141.
24. Binbay T, Ulas H, Elbi H, Alptekin K. [The psychosis epidemiology in Turkey: a systematic review on prevalence estimates and admission rates]. Turk Psikiyatri Derg. 2011;22(1):40-52.
25. Binbay T, Alptekin K, Elbi H, Zagli N, Drukker M, Aksu Tanik F, et al. [Lifetime prevalence and correlates of schizophrenia and disorders with psychotic symptoms in the general population of Izmir, Turkey]. Turk Psikiyatri Derg. 2012;23(3):149-60.
26. Binbay T, Arik Binbay D, Ulas H, Alptekin K. Admission-Based Prevalence of Schizophrenia, Schizoaffective Disorder and Bipolar I Disorder in a Catchment Area in Sinop, Turkey. Turk Psikiyatri Derg. 2016;27(3):151-60.
27. Bucci P, Giordano GM, Mucci A, Rocca P, Rossi A, Bertolino A, et al. Sex and gender differences in clinical and functional indices in subjects with schizophrenia and healthy controls: Data from the baseline and 4-year follow-up studies of the Italian Network for Research on Psychoses. Schizophr Res. 2023;251:94-107.
28. Harris A. Approach to schizophrenia. Intern Med J. 2023;53(4):473-80.

29. Abel KM, Drake R, Goldstein JM. Sex differences in schizophrenia. *Int Rev Psychiatry*. 2010;22(5):417-28.
30. Jeffrey A. Lieberman, T. Scott Stroup, Diana O. Perkins, Lisa B. Dixon. *TEXTBOOK OF SCHIZOPHRENIA*. Second ed. Jeffrey A. Lieberman, T. Scott Stroup, Diana O. Perkins, Lisa B. Dixon, editors. 800 Maine Avenue SW Suite 900 Washington, DC 20024-2812 American Psychiatric Association Publishing 2020.
31. Farsi Z, Sheng M. Molecular mechanisms of schizophrenia: Insights from human genetics. *Curr Opin Neurobiol*. 2023;81:102731.
32. Trubetskoy V, Pardinas AF, Qi T, Panagiotaropoulou G, Awasthi S, Bigdeli TB, et al. Mapping genomic loci implicates genes and synaptic biology in schizophrenia. *Nature*. 2022;604(7906):502-8.
33. Riley B, Kendler KS. Molecular genetic studies of schizophrenia. *Eur J Hum Genet*. 2006;14(6):669-80.
34. Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics C. Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature*. 2014;511(7510):421-7.
35. Kaltsas A, Moustakli E, Zikopoulos A, Georgiou I, Dimitriadis F, Symeonidis EN, et al. Impact of Advanced Paternal Age on Fertility and Risks of Genetic Disorders in Offspring. *Genes (Basel)*. 2023;14(2).
36. Miller B, Messias E, Miettunen J, Alaraisanen A, Jarvelin MR, Koponen H, et al. Meta-analysis of paternal age and schizophrenia risk in male versus female offspring. *Schizophr Bull*. 2011;37(5):1039-47.
37. Frans EM, McGrath JJ, Sandin S, Lichtenstein P, Reichenberg A, Langstrom N, Hultman CM. Advanced paternal and grandpaternal age and schizophrenia: a three-generation perspective. *Schizophr Res*. 2011;133(1-3):120-4.
38. Malaspina D, Corcoran C, Fahim C, Berman A, Harkavy-Friedman J, Yale S, et al. Paternal age and sporadic schizophrenia: evidence for de novo mutations. *Am J Med Genet*. 2002;114(3):299-303.
39. Xu B, Roos JL, Levy S, van Rensburg EJ, Gogos JA, Karayiorgou M. Strong association of de novo copy number mutations with sporadic schizophrenia. *Nat Genet*. 2008;40(7):880-5.
40. Sipsos A, Rasmussen F, Harrison G, Tynelius P, Lewis G, Leon DA, Gunnell D. Paternal age and schizophrenia: a population based cohort study. *BMJ*. 2004;329(7474):1070.
41. Millan MJ, Andrieux A, Bartzokis G, Cadenhead K, Dazzan P, Fusar-Poli P, et al. Altering the course of schizophrenia: progress and perspectives. *Nat Rev Drug Discov*. 2016;15(7):485-515.
42. Torrey EF, Rawlings RR, Ennis JM, Merrill DD, Flores DS. Birth seasonality in bipolar disorder, schizophrenia, schizoaffective disorder and stillbirths. *Schizophr Res*. 1996;21(3):141-9.

43. Charernboon T. Season of Birth in Patients with Schizophrenia in Thailand. *Alpha Psychiatry*. 2023;24(5):200-4.
44. Torrey EF, Miller J, Rawlings R, Yolken RH. Seasonality of births in schizophrenia and bipolar disorder: a review of the literature. *Schizophr Res*. 1997;28(1):1-38.
45. Davies G, Welham J, Chant D, Torrey EF, McGrath J. A systematic review and meta-analysis of Northern Hemisphere season of birth studies in schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2003;29(3):587-93.
46. Costas-Carrera A, Garcia-Rizo C, Bitanirwe B, Penades R. Obstetric Complications and Brain Imaging in Schizophrenia: A Systematic Review. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging*. 2020;5(12):1077-84.
47. Cannon M, Jones PB, Murray RM. Obstetric complications and schizophrenia: historical and meta-analytic review. *Am J Psychiatry*. 2002;159(7):1080-92.
48. Falkai P, Schneider-Axmann T, Honer WG, Vogele K, Schonell H, Pfeiffer U, et al. Influence of genetic loading, obstetric complications and premorbid adjustment on brain morphology in schizophrenia: a MRI study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2003;253(2):92-9.
49. Radua J, Ramella-Cravaro V, Ioannidis JPA, Reichenberg A, Phiphophatsanee N, Amir T, et al. What causes psychosis? An umbrella review of risk and protective factors. *World Psychiatry*. 2018;17(1):49-66.
50. Smith GN, Thornton AE, Lang DJ, MacEwan GW, Kopala LC, Su W, Honer WG. Cortical morphology and early adverse birth events in men with first-episode psychosis. *Psychol Med*. 2015;45(9):1825-37.
51. Keshavan MS, Hogarty GE. Brain maturational processes and delayed onset in schizophrenia. *Dev Psychopathol*. 1999;11(3):525-43.
52. Brown AS. Prenatal infection as a risk factor for schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2006;32(2):200-2.
53. Coid JW, Zhang Y, Sun H, Yu H, Wei W, Li X, et al. Impact of urban birth and upbringing on expression of psychosis in a Chinese undergraduate population. *BMC Psychiatry*. 2021;21(1):493.
54. Krabbendam L, van Os J. Schizophrenia and urbanicity: a major environmental influence--conditional on genetic risk. *Schizophr Bull*. 2005;31(4):795-9.
55. Marcelis M, Navarro-Mateu F, Murray R, Selten JP, Van Os J. Urbanization and psychosis: a study of 1942-1978 birth cohorts in The Netherlands. *Psychol Med*. 1998;28(4):871-9.
56. van Os J, Hanssen M, Bijl RV, Vollebergh W. Prevalence of psychotic disorder and community level of psychotic symptoms: an urban-rural comparison. *Arch Gen Psychiatry*. 2001;58(7):663-8.

57. van Os J, Pedersen CB, Mortensen PB. Confirmation of synergy between urbanicity and familial liability in the causation of psychosis. *Am J Psychiatry*. 2004;161(12):2312-4.
58. Stilo SA, Murray RM. Non-Genetic Factors in Schizophrenia. *Curr Psychiatry Rep*. 2019;21(10):100.
59. Cantor-Graae E, Selten JP. Schizophrenia and migration: a meta-analysis and review. *Am J Psychiatry*. 2005;162(1):12-24.
60. Bourque F, van der Ven E, Malla A. A meta-analysis of the risk for psychotic disorders among first- and second-generation immigrants. *Psychol Med*. 2011;41(5):897-910.
61. Amad A, Guardia D, Salleron J, Thomas P, Roelandt JL, Vaiva G. Increased prevalence of psychotic disorders among third-generation migrants: results from the French Mental Health in General Population survey. *Schizophr Res*. 2013;147(1):193-5.
62. Tortelli A, Errazuriz A, Croudace T, Morgan C, Murray RM, Jones PB, et al. Schizophrenia and other psychotic disorders in Caribbean-born migrants and their descendants in England: systematic review and meta-analysis of incidence rates, 1950-2013. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2015;50(7):1039-55.
63. Mahy GE, Mallett R, Leff J, Bhugra D. First-contact incidence rate of schizophrenia on Barbados. *Br J Psychiatry*. 1999;175:28-33.
64. Selten JP, Hoek HW. Does misdiagnosis explain the schizophrenia epidemic among immigrants from developing countries to Western Europe? *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2008;43(12):937-9.
65. van der Ven E, Dalman C, Wicks S, Allebeck P, Magnusson C, van Os J, Selten JP. Testing Odegaard's selective migration hypothesis: a longitudinal cohort study of risk factors for non-affective psychotic disorders among prospective emigrants. *Psychol Med*. 2015;45(4):727-34.
66. Kirkbride JB, Barker D, Cowden F, Stamps R, Yang M, Jones PB, Coid JW. Psychoses, ethnicity and socio-economic status. *Br J Psychiatry*. 2008;193(1):18-24.
67. Kirkbride JB, Hameed Y, Ioannidis K, Ankireddypalli G, Crane CM, Nasir M, et al. Ethnic Minority Status, Age-at-Immigration and Psychosis Risk in Rural Environments: Evidence From the SEPEA Study. *Schizophr Bull*. 2017;43(6):1251-61.
68. Morgan C, Charalambides M, Hutchinson G, Murray RM. Migration, ethnicity, and psychosis: toward a sociodevelopmental model. *Schizophr Bull*. 2010;36(4):655-64.
69. Boydell J, van Os J, McKenzie K, Allardyce J, Goel R, McCreadie RG, Murray RM. Incidence of schizophrenia in ethnic minorities in London: ecological study into interactions with environment. *BMJ*. 2001;323(7325):1336-8.
70. Veling W, Susser E, van Os J, Mackenbach JP, Selten JP, Hoek HW. Ethnic density of neighborhoods and incidence of psychotic disorders among immigrants. *Am J Psychiatry*. 2008;165(1):66-73.

71. Veling W, Selten JP, Susser E, Laan W, Mackenbach JP, Hoek HW. Discrimination and the incidence of psychotic disorders among ethnic minorities in The Netherlands. *Int J Epidemiol*. 2007;36(4):761-8.
72. Porter M, Haslam N. Predisplacement and postdisplacement factors associated with mental health of refugees and internally displaced persons: a meta-analysis. *JAMA*. 2005;294(5):602-12.
73. McGrath JJ, Welham JL. Season of birth and schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of data from the Southern Hemisphere. *Schizophr Res*. 1999;35(3):237-42.
74. Dealberto MJ. Why are immigrants at increased risk for psychosis? Vitamin D insufficiency, epigenetic mechanisms, or both? *Med Hypotheses*. 2007;68(2):259-67.
75. Kendler KS, Ohlsson H, Sundquist J, Sundquist K. Prediction of Onset of Substance-Induced Psychotic Disorder and Its Progression to Schizophrenia in a Swedish National Sample. *Am J Psychiatry*. 2019;176(9):711-9.
76. Wade D, Harrigan S, Edwards J, Burgess PM, Whelan G, McGorry PD. Patterns and predictors of substance use disorders and daily tobacco use in first-episode psychosis. *Aust N Z J Psychiatry*. 2005;39(10):892-8.
77. Barnett JH, Werners U, Secher SM, Hill KE, Brazil R, Masson K, et al. Substance use in a population-based clinic sample of people with first-episode psychosis. *Br J Psychiatry*. 2007;190:515-20.
78. Mazzoncini R, Donoghue K, Hart J, Morgan C, Doody GA, Dazzan P, et al. Illicit substance use and its correlates in first episode psychosis. *Acta Psychiatr Scand*. 2010;121(5):351-8.
79. Sara GE, Large MM, Matheson SL, Burgess PM, Malhi GS, Whiteford HA, Hall WD. Stimulant use disorders in people with psychosis: a meta-analysis of rate and factors affecting variation. *Aust N Z J Psychiatry*. 2015;49(2):106-17.
80. Koskinen J, Lohonen J, Koponen H, Isohanni M, Miettunen J. Prevalence of alcohol use disorders in schizophrenia--a systematic review and meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand*. 2009;120(2):85-96.
81. Abdel-Baki A, Ouellet-Plamondon C, Salvat E, Grar K, Potvin S. Symptomatic and functional outcomes of substance use disorder persistence 2 years after admission to a first-episode psychosis program. *Psychiatry Res*. 2017;247:113-9.
82. Gurillo P, Jauhar S, Murray RM, MacCabe JH. Does tobacco use cause psychosis? Systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry*. 2015;2(8):718-25.
83. Urits I, Gress K, Charipova K, Li N, Berger AA, Cornett EM, et al. Cannabis Use and its Association with Psychological Disorders. *Psychopharmacol Bull*. 2020;50(2):56-67.
84. Shah D, Chand P, Bandawar M, Benegal V, Murthy P. Cannabis induced psychosis and subsequent psychiatric disorders. *Asian J Psychiatr*. 2017;30:180-4.

85. Rentero D, Arias F, Sanchez-Romero S, Rubio G, Rodriguez-Jimenez R. Cannabis-induced psychosis: clinical characteristics and its differentiation from schizophrenia with and without cannabis use. *Adicciones*. 2021;33(2):95-108.
86. Marconi A, Di Forti M, Lewis CM, Murray RM, Vassos E. Meta-analysis of the Association Between the Level of Cannabis Use and Risk of Psychosis. *Schizophr Bull*. 2016;42(5):1262-9.
87. Marder SR, Cannon TD. Schizophrenia. *N Engl J Med*. 2019;381(18):1753-61.
88. Ma Q, Jiang L, Chen H, An D, Ping Y, Wang Y, et al. Histamine H(2) receptor deficit in glutamatergic neurons contributes to the pathogenesis of schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2023;120(9):e2207003120.
89. McCutcheon RA, Krystal JH, Howes OD. Dopamine and glutamate in schizophrenia: biology, symptoms and treatment. *World Psychiatry*. 2020;19(1):15-33.
90. Reynolds GP. The neurochemical pathology of schizophrenia: post-mortem studies from dopamine to parvalbumin. *J Neural Transm (Vienna)*. 2022;129(5-6):643-7.
91. Howes OD, Egerton A, Allan V, McGuire P, Stokes P, Kapur S. Mechanisms underlying psychosis and antipsychotic treatment response in schizophrenia: insights from PET and SPECT imaging. *Curr Pharm Des*. 2009;15(22):2550-9.
92. Abi-Dargham A. Do we still believe in the dopamine hypothesis? New data bring new evidence. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2004;7 Suppl 1:S1-5.
93. Berman SM, Kuczenski R, McCracken JT, London ED. Potential adverse effects of amphetamine treatment on brain and behavior: a review. *Mol Psychiatry*. 2009;14(2):123-42.
94. Curran C, Byrappa N, McBride A. Stimulant psychosis: systematic review. *Br J Psychiatry*. 2004;185:196-204.
95. Howes OD, Murray RM. Schizophrenia: an integrated sociodevelopmental-cognitive model. *Lancet*. 2014;383(9929):1677-87.
96. Laruelle M, Abi-Dargham A. Dopamine as the wind of the psychotic fire: new evidence from brain imaging studies. *J Psychopharmacol*. 1999;13(4):358-71.
97. Kim JS, Kornhuber HH, Schmid-Burgk W, Holzmüller B. Low cerebrospinal fluid glutamate in schizophrenic patients and a new hypothesis on schizophrenia. *Neurosci Lett*. 1980;20(3):379-82.
98. Korpi ER, Kaufmann CA, Marnela KM, Weinberger DR. Cerebrospinal fluid amino acid concentrations in chronic schizophrenia. *Psychiatry Res*. 1987;20(4):337-45.
99. Perry TL. Normal cerebrospinal fluid and brain glutamate levels in schizophrenia do not support the hypothesis of glutamatergic neuronal dysfunction. *Neurosci Lett*. 1982;28(1):81-5.

100. Luby ED, Cohen BD, Rosenbaum G, Gottlieb JS, Kelley R. Study of a new schizophrenomimetic drug; sernyl. *AMA Arch Neurol Psychiatry*. 1959;81(3):363-9.
101. Rosenbaum G, Cohen BD, Luby ED, Gottlieb JS, Yelen D. Comparison of sernyl with other drugs: simulation of schizophrenic performance with sernyl, LSD-25, and amobarbital (amytal) sodium; I. Attention, motor function, and proprioception. *AMA Arch Gen Psychiatry*. 1959;1:651-6.
102. Anis NA, Berry SC, Burton NR, Lodge D. The dissociative anaesthetics, ketamine and phencyclidine, selectively reduce excitation of central mammalian neurones by N-methyl-aspartate. *Br J Pharmacol*. 1983;79(2):565-75.
103. Berry SC, Lodge D. Benz(f)isoquinolines as excitatory amino acid antagonists: an indication of their mechanism of action? *Biochem Pharmacol*. 1984;33(23):3829-32.
104. Olney JW. Excitatory amino acids and neuropsychiatric disorders. *Biol Psychiatry*. 1989;26(5):505-25.
105. Egerton A, Grace AA, Stone J, Bossong MG, Sand M, McGuire P. Glutamate in schizophrenia: Neurodevelopmental perspectives and drug development. *Schizophr Res*. 2020;223:59-70.
106. Stahl SM. Beyond the dopamine hypothesis of schizophrenia to three neural networks of psychosis: dopamine, serotonin, and glutamate. *CNS Spectr*. 2018;23(3):187-91.
107. Mackowiak M. Psychedelics action and schizophrenia. *Pharmacol Rep*. 2023;75(6):1350-61.
108. Dalack GW, Becks L, Hill E, Pomerleau OF, Meador-Woodruff JH. Nicotine withdrawal and psychiatric symptoms in cigarette smokers with schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*. 1999;21(2):195-202.
109. Tandon R. Cholinergic aspects of schizophrenia. *Br J Psychiatry Suppl*. 1999(37):7-11.
110. Raedler TJ, Bymaster FP, Tandon R, Copolov D, Dean B. Towards a muscarinic hypothesis of schizophrenia. *Mol Psychiatry*. 2007;12(3):232-46.
111. Brunzell DH, McIntosh JM. Alpha7 nicotinic acetylcholine receptors modulate motivation to self-administer nicotine: implications for smoking and schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*. 2012;37(5):1134-43.
112. Forchuk C, Norman R, Malla A, Martin ML, McLean T, Cheng S, et al. Schizophrenia and the motivation for smoking. *Perspect Psychiatr Care*. 2002;38(2):41-9.
113. Freedman R, Olincy A, Ross RG, Waldo MC, Stevens KE, Adler LE, Leonard S. The genetics of sensory gating deficits in schizophrenia. *Curr Psychiatry Rep*. 2003;5(2):155-61.
114. Olincy A, Stevens KE. Treating schizophrenia symptoms with an alpha7 nicotinic agonist, from mice to men. *Biochem Pharmacol*. 2007;74(8):1192-201.

115. Gill KM, Grace AA. The role of alpha5 GABAA receptor agonists in the treatment of cognitive deficits in schizophrenia. *Curr Pharm Des.* 2014;20(31):5069-76.
116. Murray RM, Lewis SW. Is schizophrenia a neurodevelopmental disorder? *Br Med J (Clin Res Ed).* 1987;295(6600):681-2.
117. Weinberger DR. Implications of normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry.* 1987;44(7):660-9.
118. Fatemi SH, Folsom TD. The neurodevelopmental hypothesis of schizophrenia, revisited. *Schizophr Bull.* 2009;35(3):528-48.
119. Frangou S, Murray RM. Imaging as a tool in exploring the neurodevelopment and genetics of schizophrenia. *Br Med Bull.* 1996;52(3):587-96.
120. Hulshoff Pol HE, Kahn RS. What happens after the first episode? A review of progressive brain changes in chronically ill patients with schizophrenia. *Schizophr Bull.* 2008;34(2):354-66.
121. Kempton MJ, Stahl D, Williams SC, DeLisi LE. Progressive lateral ventricular enlargement in schizophrenia: a meta-analysis of longitudinal MRI studies. *Schizophr Res.* 2010;120(1-3):54-62.
122. Rapoport JL, Addington AM, Frangou S, Psych MR. The neurodevelopmental model of schizophrenia: update 2005. *Mol Psychiatry.* 2005;10(5):434-49.
123. Khandaker GM, Zimbron J, Lewis G, Jones PB. Prenatal maternal infection, neurodevelopment and adult schizophrenia: a systematic review of population-based studies. *Psychol Med.* 2013;43(2):239-57.
124. Lodge DJ, Grace AA. Aberrant hippocampal activity underlies the dopamine dysregulation in an animal model of schizophrenia. *J Neurosci.* 2007;27(42):11424-30.
125. Fusar-Poli P, Smieskova R, Kempton MJ, Ho BC, Andreasen NC, Borgwardt S. Progressive brain changes in schizophrenia related to antipsychotic treatment? A meta-analysis of longitudinal MRI studies. *Neurosci Biobehav Rev.* 2013;37(8):1680-91.
126. Olabi B, Ellison-Wright I, McIntosh AM, Wood SJ, Bullmore E, Lawrie SM. Are there progressive brain changes in schizophrenia? A meta-analysis of structural magnetic resonance imaging studies. *Biol Psychiatry.* 2011;70(1):88-96.
127. Vita A, De Peri L, Deste G, Sacchetti E. Progressive loss of cortical gray matter in schizophrenia: a meta-analysis and meta-regression of longitudinal MRI studies. *Transl Psychiatry.* 2012;2(11):e190.
128. Thompson PM, Vidal C, Giedd JN, Gochman P, Blumenthal J, Nicolson R, et al. Mapping adolescent brain change reveals dynamic wave of accelerated gray matter loss in very early-onset schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2001;98(20):11650-5.
129. Cahn W, Hulshoff Pol HE, Lems EB, van Haren NE, Schnack HG, van der Linden JA, et al. Brain volume changes in first-episode schizophrenia: a 1-year follow-up study. *Arch Gen Psychiatry.* 2002;59(11):1002-10.

130. van Haren NE, Hulshoff Pol HE, Schnack HG, Cahn W, Brans R, Carati I, et al. Progressive brain volume loss in schizophrenia over the course of the illness: evidence of maturational abnormalities in early adulthood. *Biol Psychiatry*. 2008;63(1):106-13.
131. Haijma SV, Van Haren N, Cahn W, Koolschijn PC, Hulshoff Pol HE, Kahn RS. Brain volumes in schizophrenia: a meta-analysis in over 18 000 subjects. *Schizophr Bull*. 2013;39(5):1129-38.
132. Vita A, De Peri L, Deste G, Barlati S, Sacchetti E. The Effect of Antipsychotic Treatment on Cortical Gray Matter Changes in Schizophrenia: Does the Class Matter? A Meta-analysis and Meta-regression of Longitudinal Magnetic Resonance Imaging Studies. *Biol Psychiatry*. 2015;78(6):403-12.
133. Zubin J, Spring B. Vulnerability--a new view of schizophrenia. *J Abnorm Psychol*. 1977;86(2):103-26.
134. Muller N. Inflammation in Schizophrenia: Pathogenetic Aspects and Therapeutic Considerations. *Schizophr Bull*. 2018;44(5):973-82.
135. Sparkman NL, Johnson RW. Neuroinflammation associated with aging sensitizes the brain to the effects of infection or stress. *Neuroimmunomodulation*. 2008;15(4-6):323-30.
136. Raison CL, Miller AH. The evolutionary significance of depression in Pathogen Host Defense (PATHOS-D). *Mol Psychiatry*. 2013;18(1):15-37.
137. Korschenhausen DA, Hampel HJ, Ackenheil M, Penning R, Muller N. Fibrin degradation products in post mortem brain tissue of schizophrenics: a possible marker for underlying inflammatory processes. *Schizophr Res*. 1996;19(2-3):103-9.
138. Wildenauer DB, Korschenhausen D, Hoechtlen W, Ackenheil M, Kehl M, Lottspeich F. Analysis of cerebrospinal fluid from patients with psychiatric and neurological disorders by two-dimensional electrophoresis: identification of disease-associated polypeptides as fibrin fragments. *Electrophoresis*. 1991;12(7-8):487-92.
139. Muller N, Schwarz MJ. Neuroimmune-endocrine crosstalk in schizophrenia and mood disorders. *Expert Rev Neurother*. 2006;6(7):1017-38.
140. Goldsmith DR, Rapaport MH, Miller BJ. A meta-analysis of blood cytokine network alterations in psychiatric patients: comparisons between schizophrenia, bipolar disorder and depression. *Mol Psychiatry*. 2016;21(12):1696-709.
141. Müller N, Bechter K. The mild encephalitis concept for psychiatric disorders revisited in the light of current psychoneuroimmunological findings. *Neurology, Psychiatry and Brain Research*. 2013;19(3):87-101.
142. Muller N, Schwarz MJ. Immune System and Schizophrenia. *Curr Immunol Rev*. 2010;6(3):213-20.
143. Potvin S, Stip E, Sepehry AA, Gendron A, Bah R, Kouassi E. Inflammatory cytokine alterations in schizophrenia: a systematic quantitative review. *Biol Psychiatry*. 2008;63(8):801-8.

144. Ling ZD, Potter ED, Lipton JW, Carvey PM. Differentiation of mesencephalic progenitor cells into dopaminergic neurons by cytokines. *Exp Neurol*. 1998;149(2):411-23.
145. Kabiersch A, Furukawa H, del Rey A, Besedovsky HO. Administration of interleukin-1 at birth affects dopaminergic neurons in adult mice. *Ann N Y Acad Sci*. 1998;840:123-7.
146. Potter ED, Ling ZD, Carvey PM. Cytokine-induced conversion of mesencephalic-derived progenitor cells into dopamine neurons. *Cell Tissue Res*. 1999;296(2):235-46.
147. Jarskog LF, Xiao H, Wilkie MB, Lauder JM, Gilmore JH. Cytokine regulation of embryonic rat dopamine and serotonin neuronal survival in vitro. *Int J Dev Neurosci*. 1997;15(6):711-6.
148. Winter C, Djodari-Irani A, Sohr R, Morgenstern R, Feldon J, Juckel G, Meyer U. Prenatal immune activation leads to multiple changes in basal neurotransmitter levels in the adult brain: implications for brain disorders of neurodevelopmental origin such as schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2009;12(4):513-24.
149. Kraguljac NV, White DM, Reid MA, Lahti AC. Increased hippocampal glutamate and volumetric deficits in unmedicated patients with schizophrenia. *JAMA Psychiatry*. 2013;70(12):1294-302.
150. Schobel SA, Chaudhury NH, Khan UA, Paniagua B, Styner MA, Asllani I, et al. Imaging patients with psychosis and a mouse model establishes a spreading pattern of hippocampal dysfunction and implicates glutamate as a driver. *Neuron*. 2013;78(1):81-93.
151. Ferrarelli F, Peterson MJ, Sarasso S, Riedner BA, Murphy MJ, Benca RM, et al. Thalamic dysfunction in schizophrenia suggested by whole-night deficits in slow and fast spindles. *Am J Psychiatry*. 2010;167(11):1339-48.
152. Wamsley EJ, Tucker MA, Shinn AK, Ono KE, McKinley SK, Ely AV, et al. Reduced sleep spindles and spindle coherence in schizophrenia: mechanisms of impaired memory consolidation? *Biol Psychiatry*. 2012;71(2):154-61.
153. Spellman TJ, Gordon JA. Synchrony in schizophrenia: a window into circuit-level pathophysiology. *Curr Opin Neurobiol*. 2015;30:17-23.
154. Zeng B, Ardekani BA, Tang Y, Zhang T, Zhao S, Cui H, et al. Abnormal white matter microstructure in drug-naïve first episode schizophrenia patients before and after eight weeks of antipsychotic treatment. *Schizophr Res*. 2016;172(1-3):1-8.
155. Hwang K, Bertolero MA, Liu WB, D'Esposito M. The Human Thalamus Is an Integrative Hub for Functional Brain Networks. *J Neurosci*. 2017;37(23):5594-607.
156. Huber G, Gross G. The concept of basic symptoms in schizophrenic and schizoaffective psychoses. *Recent Prog Med*. 1989;80(12):646-52.
157. Moseley P, Fernyhough C, Ellison A. Auditory verbal hallucinations as atypical inner speech monitoring, and the potential of neurostimulation as a treatment option. *Neurosci Biobehav Rev*. 2013;37(10 Pt 2):2794-805.

158. Zmigrod L, Garrison JR, Carr J, Simons JS. The neural mechanisms of hallucinations: A quantitative meta-analysis of neuroimaging studies. *Neurosci Biobehav Rev.* 2016;69:113-23.
159. Appelbaum PS, Robbins PC, Roth LH. Dimensional approach to delusions: comparison across types and diagnoses. *Am J Psychiatry.* 1999;156(12):1938-43.
160. Schneider K. [Primary & secondary symptoms in schizophrenia]. *Fortschr Neurol Psychiatr Grenzgeb.* 1957;25(9):487-90.
161. American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Fifth ed. Arlington, VA: American Psychiatric Association; 2013.
162. ICD-11 for Mortality and Morbidity Statistics [Available from: <https://icd.who.int/browse/2024-01/mms/en#405565289>].
163. Doering S, Muller E, Kopcke W, Pietzcker A, Gaebel W, Linden M, et al. Predictors of relapse and rehospitalization in schizophrenia and schizoaffective disorder. *Schizophr Bull.* 1998;24(1):87-98.
164. Erol A, Keleş Ünal E, Tunç Aydın E, Mete L. Şizofrenide Sosyal İşlevsellği Yordayan Etmenler. *Türk Psikiyatri Dergisi.* 2009;20(4).
165. Stephens JH, Richard P, McHugh PR. Long-term follow-up of patients hospitalized for schizophrenia, 1913 to 1940. *J Nerv Ment Dis.* 1997;185(12):715-21.
166. Harrison G, Croudace T, Mason P, Glazebrook C, Medley I. Predicting the long-term outcome of schizophrenia. *Psychol Med.* 1996;26(4):697-705.
167. Mueser KT, Salyers MP, Mueser PR. A prospective analysis of work in schizophrenia. *Schizophr Bull.* 2001;27(2):281-96.
168. DeJong A, Giel R, Slooff CJ, Wiersma D. Relationship between symptomatology and social disability. Empirical evidence from a follow-up study of schizophrenic patients. *Soc Psychiatry.* 1986;21(4):200-5.
169. Dickerson F, Boronow JJ, Ringel N, Parente F. Neurocognitive deficits and social functioning in outpatients with schizophrenia. *Schizophr Res.* 1996;21(2):75-83.
170. Bellack AS, Sayers M, Mueser KT, Bennett M. Evaluation of social problem solving in schizophrenia. *J Abnorm Psychol.* 1994;103(2):371-8.
171. Browne S, Roe M, Lane A, Gervin M, Morris M, Kinsella A, et al. Quality of life in schizophrenia: relationship to sociodemographic factors, symptomatology and tardive dyskinesia. *Acta Psychiatr Scand.* 1996;94(2):118-24.
172. Reine G, Lancon C, Di Tucci S, Sapin C, Auquier P. Depression and subjective quality of life in chronic phase schizophrenic patients. *Acta Psychiatr Scand.* 2003;108(4):297-303.
173. Spaulding WD, Storms L, Goodrich V, Sullivan M. Applications of experimental psychopathology in psychiatric rehabilitation. *Schizophr Bull.* 1986;12(4):560-77.

174. Ihnen GH, Penn DL, Corrigan PW, Martin J. Social perception and social skill in schizophrenia. *Psychiatry Res.* 1998;80(3):275-86.
175. Hooker C, Park S. Emotion processing and its relationship to social functioning in schizophrenia patients. *Psychiatry Res.* 2002;112(1):41-50.
176. Addington J, Addington D. Neurocognitive and social functioning in schizophrenia: a 2.5 year follow-up study. *Schizophr Res.* 2000;44(1):47-56.
177. Harvey PD. Cognitive Functioning and Disability in Schizophrenia. *Current Directions in Psychological Science.* 2010;19:249 - 54.
178. McGorry PD, McConville SB. Insight in psychosis: an elusive target. *Compr Psychiatry.* 1999;40(2):131-42.
179. David A, Buchanan A, Reed A, Almeida O. The assessment of insight in psychosis. *Br J Psychiatry.* 1992;161:599-602.
180. Amador XF, Strauss DH, Yale SA, Gorman JM. Awareness of illness in schizophrenia. *Schizophr Bull.* 1991;17(1):113-32.
181. Wilson WH, Ban TA, Guy W. Flexible system criteria in chronic schizophrenia. *Compr Psychiatry.* 1986;27(3):259-65.
182. McEvoy JP, Apperson LJ, Appelbaum PS, Ortlip P, Brecosky J, Hammill K, et al. Insight in schizophrenia. Its relationship to acute psychopathology. *J Nerv Ment Dis.* 1989;177(1):43-7.
183. David A. Insight. *Lancet.* 1990;336(8715):634.
184. Keshavan MS, Rabinowitz J, DeSmedt G, Harvey PD, Schooler N. Correlates of insight in first episode psychosis. *Schizophr Res.* 2004;70(2-3):187-94.
185. Bora E, Sehitoğlu G, Aslier M, Atabay I, Veznedaroglu B. Theory of mind and unawareness of illness in schizophrenia: is poor insight a mentalizing deficit? *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2007;257(2):104-11.
186. Collins AA, Remington GJ, Coulter K, Birkett K. Insight, neurocognitive function and symptom clusters in chronic schizophrenia. *Schizophr Res.* 1997;27(1):37-44.
187. Shad MU, Tamminga CA, Cullum M, Haas GL, Keshavan MS. Insight and frontal cortical function in schizophrenia: a review. *Schizophr Res.* 2006;86(1-3):54-70.
188. Sapara A, Cooke M, Fannon D, Francis A, Buchanan RW, Anilkumar AP, et al. Prefrontal cortex and insight in schizophrenia: a volumetric MRI study. *Schizophr Res.* 2007;89(1-3):22-34.
189. Lincoln TM, Lullmann E, Rief W. Correlates and long-term consequences of poor insight in patients with schizophrenia. A systematic review. *Schizophr Bull.* 2007;33(6):1324-42.

190. Yen CF, Yeh ML, Chen CS, Chung HH. Predictive value of insight for suicide, violence, hospitalization, and social adjustment for outpatients with schizophrenia: a prospective study. *Compr Psychiatry*. 2002;43(6):443-7.
191. Buckley PF, Wirshing DA, Bhushan P, Pierre JM, Resnick SA, Wirshing WC. Lack of insight in schizophrenia: impact on treatment adherence. *CNS Drugs*. 2007;21(2):129-41.
192. Cuesta MJ, Peralta V, Zarzuela A, Zandio M. Insight dimensions and cognitive function in psychosis: a longitudinal study. *BMC Psychiatry*. 2006;6:26.
193. Aleman A, Agrawal N, Morgan KD, David AS. Insight in psychosis and neuropsychological function: meta-analysis. *Br J Psychiatry*. 2006;189:204-12.
194. Berrettini WH, Doran AR, Kelsoe J, Roy A, Pickar D. Cerebrospinal fluid neuropeptide Y in depression and schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*. 1987;1(1):81-3.
195. Itokawa M, Arai M, Kato S, Ogata Y, Furukawa A, Haga S, et al. Association between a novel polymorphism in the promoter region of the neuropeptide Y gene and schizophrenia in humans. *Neurosci Lett*. 2003;347(3):202-4.
196. LaCrosse AL, Olive MF. Neuropeptide systems and schizophrenia. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2013;12(5):619-32.
197. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull*. 1987;13(2):261-76.
198. Leucht S, Kane JM, Kissling W, Hamann J, Etschel E, Engel RR. What does the PANSS mean? *Schizophr Res*. 2005;79(2-3):231-8.
199. Kostakoglu A, Batur S, Tiryaki A, Gogus A. Validity and reliability of the Turkish adaptation of the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS). *Turkish Journal of Psychology*. 1999;14:23-32.
200. Beck AT, Baruch E, Balter JM, Steer RA, Warman DM. A new instrument for measuring insight: the Beck Cognitive Insight Scale. *Schizophr Res*. 2004;68(2-3):319-29.
201. Aslan S, Türkçapar H, Uğurlu M, Karakaş G. The Validity and Reliability of the Turkish version of. *TURKISH JOURNAL CLINICAL PSYCHIATRY*. 2005;8(4):186-96.
202. Morosini PL, Magliano L, Brambilla L, Ugolini S, Pioli R. Development, reliability and acceptability of a new version of the DSM-IV Social and Occupational Functioning Assessment Scale (SOFAS) to assess routine social functioning. *Acta Psychiatr Scand*. 2000;101(4):323-9.
203. Nasrallah H, Morosini P, Gagnon DD. Reliability, validity and ability to detect change of the Personal and Social Performance scale in patients with stable schizophrenia. *Psychiatry Res*. 2008;161(2):213-24.
204. Aydemir Ö, Üçok A, Esen-Danaci A, Canpolat T, Karadayı G, Emiroğlu B, Sariöz F. Bireysel ve Sosyal Performans Ölçeği'nin Türkçe Sürümünün Geçerlilik ve Güvenilirlik Çalışması. *Klinik Psikofarmakoloji Bulteni*. 2009;19(2).

205. Grant DA, Berg EA. A behavioral analysis of degree of reinforcement and ease of shifting to new responses in a Weigl-type card-sorting problem. *J Exp Psychol.* 1948;38(4):404-11.
206. Milner B. Effects of different brain lesions on card sorting: The role of the frontal lobes. *Archives of neurology.* 1963;9(1):90-100.
207. Heaton R. The Wisconsin Card Sorting Test manual: Odessa, USA: Psychological Assessment Resources Inc. 1981.
208. Miles S, Howlett CA, Berryman C, Nedeljkovic M, Moseley GL, Phillipou A. Considerations for using the Wisconsin Card Sorting Test to assess cognitive flexibility. *Behav Res Methods.* 2021;53(5):2083-91.
209. Gomez-de-Regil L. Assessment of Executive Function in Patients with Traumatic Brain Injury with the Wisconsin Card-Sorting Test. *Brain Sci.* 2020;10(10).
210. Karakaş S, Irak M, Ersezgin Ö. Wisconsin Kart Eşleme Testi (WCST) ve Stroop Testi TBAG formu puanlarının test içi ve testler-arası ilişkileri. *X Ulusal Psikoloji Kongresi özet kitabı.* 1998;44.
211. KARAKAŞ S, KARAKAŞ M. Multidisciplinary Approach in the Analysis of Executive Functions: From Cognitive Psychology to Neuroradiology. *J Clin Psy.* 2000;3(4):215-27.
212. Scarpina F, Tagini S. The Stroop Color and Word Test. *Front Psychol.* 2017;8:557.
213. Karakaş S, Erdoğan E, Sak L, Soysal AŞ, Ulusoy T, Ulusoy İY, Alkan S. Stroop Testi TBAG Formu: Türk kültürüne standardizasyon çalışmaları, güvenirlik ve geçerlik. *Klinik Psikiyatri.* 1999;2(2):75-88.
214. US War Department AGsO, Classification, Replacement Branch S, Personnel Research Section. The new army individual test of general mental ability. *Psychological Bulletin.* 1944;41:532-8.
215. Türkeş N, Can H, Kurt M, Dikeç BE. A Study to Determine the Norms for The Trail Making Test for the Age Range of 20-49 in Turkey. *Turkish Journal of Psychiatry.* 2015;26(3).
216. Corrigan JD, Hinkeldey NS. Relationships between parts A and B of the Trail Making Test. *J Clin Psychol.* 1987;43(4):402-9.
217. Demakis GJ. Frontal lobe damage and tests of executive processing: a meta-analysis of the category test, stroop test, and trail-making test. *J Clin Exp Neuropsychol.* 2004;26(3):441-50.
218. Meguro K, Constans JM, Shimada M, Yamaguchi S, Ishizaki J, Ishii H, et al. Corpus callosum atrophy, white matter lesions, and frontal executive dysfunction in normal aging and Alzheimer's disease. A community-based study: the Tajiri Project. *Int Psychogeriatr.* 2003;15(1):9-25.

219. Bornstein RA. Contribution of various neuropsychological measures to detection of frontal lobe impairment. *International Journal of Clinical Neuropsychology*. 1986.
220. Stuss DT, Bisschop SM, Alexander MP, Levine B, Katz D, Izukawa D. The Trail Making Test: a study in focal lesion patients. *Psychol Assess*. 2001;13(2):230-9.
221. Rey A. L'examen clinique en psychologie, Paris: Presses Universitaires de France, 1964. Chemotherapy and objective cognitive functioning. 1964;95:477-87.
222. Kolb B, Whishaw IQ. *Fundamentals of human neuropsychology*: Macmillan; 2009.
223. Can H, Doğutepe E, Yazıhan NT, Korkman H, Erdoğan Bakar E. Construct validity of auditory verbal learning test. *Turkish Journal of Psychiatry*. 2016.
224. Schmidt M. Rey auditory verbal learning test: Western Psychological Services Los Angeles; 1996.
225. Van Der Elst W, Van Boxtel MP, Van Breukelen GJ, Jolles J. Rey's verbal learning test: normative data for 1855 healthy participants aged 24–81 years and the influence of age, sex, education, and mode of presentation. *Journal of the International Neuropsychological Society*. 2005;11(3):290-302.
226. Chan Y. Biostatistics 104: correlational analysis. *Singapore Med J*. 2003;44(12):614-9.
227. Cohen A, Patel V, Thara R, Gureje O. Questioning an axiom: better prognosis for schizophrenia in the developing world? *Schizophr Bull*. 2008;34(2):229-44.
228. Hutchinson G, Bhugra D, Mallett R, Burnett R, Corridan B, Leff J. Fertility and marital rates in first-onset schizophrenia. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 1999;34(12):617-21.
229. Saugstad LF. Social class, marriage, and fertility in schizophrenia. *Schizophr Bull*. 1989;15(1):9-43.
230. Uçok A, Gorwood P, Karadayi G, Egofors. Employment and its relationship with functionality and quality of life in patients with schizophrenia: EGOFOR Study. *Eur Psychiatry*. 2012;27(6):422-5.
231. Keefe RS, Fox KH, Harvey PD, Cucchiaro J, Siu C, Loebel A. Characteristics of the MATRICS Consensus Cognitive Battery in a 29-site antipsychotic schizophrenia clinical trial. *Schizophrenia research*. 2011;125(2-3):161-8.
232. Green MF. What are the functional consequences of neurocognitive deficits in schizophrenia? *The American journal of psychiatry*. 1996;153(3):321-30.
233. March D, Hatch SL, Morgan C, Kirkbride JB, Bresnahan M, Fearon P, Susser E. Psychosis and place. *Epidemiologic reviews*. 2008;30(1):84-100.
234. American Diabetes Association, American Psychiatric Association, American Association of Clinical Endocrinologists, Obesity NAAftSo. Consensus development

conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes. *Diabetes care*. 2004;27(2):596-601.

235. Coodin S. Body mass index in persons with schizophrenia. *The Canadian Journal of Psychiatry*. 2001;46(6):549-55.

236. Gurpegui M, Martínez-Ortega JM, Gutierrez-Rojas L, Rivero J, Rojas C, Jurado D. Overweight and obesity in patients with bipolar disorder or schizophrenia compared with a non-psychiatric sample. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2012;37(1):169-75.

237. Gopalaswamy A, Morgan R. Smoking in chronic schizophrenia. *The British Journal of Psychiatry*. 1986;149(4):523-.

238. Mitchell JE, Dahlgren LA. Prevalence of smoking among psychiatric outpatients. *Am J psychiatry*. 1986;143(8):993-7.

239. Dickerson F, Schroeder J, Katsafanas E, Khushalani S, Origoni AE, Savage C, et al. Cigarette smoking by patients with serious mental illness, 1999–2016: an increasing disparity. *Psychiatric services*. 2018;69(2):147-53.

240. Kopczynska M, Zelek W, Touchard S, Gaughran F, Di Forti M, Mondelli V, et al. Complement system biomarkers in first episode psychosis. *Schizophrenia Research*. 2019;204:16-22.

241. Regier DA, Farmer ME, Rae DS, Locke BZ, Keith SJ, Judd LL, Goodwin FK. Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse: results from the Epidemiologic Catchment Area (ECA) study. *Jama*. 1990;264(19):2511-8.

242. Sher L, Kahn RS. Suicide in schizophrenia: an educational overview. *Medicina*. 2019;55(7):361.

243. Shahrokh NC, Hales RE, Phillips KA, Yudofsky SC. The language of mental health: A glossary of psychiatric terms: American Psychiatric Pub; 2011.

244. Keefe RS, Eesley CE, Poe MP. Defining a cognitive function decrement in schizophrenia. *Biological psychiatry*. 2005;57(6):688-91.

245. Heinrichs RW, Zakzanis KK. Neurocognitive deficit in schizophrenia: a quantitative review of the evidence. *Neuropsychology*. 1998;12(3):426.

246. Fatouros-Bergman H, Cervenka S, Flyckt L, Edman G, Farde L. Meta-analysis of cognitive performance in drug-naïve patients with schizophrenia. *Schizophrenia research*. 2014;158(1-3):156-62.

247. Perret E. The left frontal lobe of man and the suppression of habitual responses in verbal categorical behaviour. *Neuropsychologia*. 1974;12(3):323-30.

248. Lezak MD. *Neuropsychological assessment*: Oxford University Press, USA; 2004.

249. Jensen AR. Scoring the Stroop test. *Acta psychologica*. 1965;24(5):398-408.

250. Johnson-Selfridge M, Zalewski C. Moderator variables of executive functioning in schizophrenia: meta-analytic findings. *Schizophrenia bulletin*. 2001;27(2):305-16.
251. Dibben C, Rice C, Laws K, McKenna P. Is executive impairment associated with schizophrenic syndromes? A meta-analysis. *Psychological medicine*. 2009;39(3):381-92.
252. Li C-SR. Do schizophrenia patients make more perseverative than non-perseverative errors on the Wisconsin Card Sorting Test? A meta-analytic study. *Psychiatry research*. 2004;129(2):179-90.
253. Thai ML, Andreassen AK, Bliksted V. A meta-analysis of executive dysfunction in patients with schizophrenia: Different degree of impairment in the ecological subdomains of the Behavioural Assessment of the Dysexecutive Syndrome. *Psychiatry Research*. 2019;272:230-6.
254. Westerhausen R, Kompus K, Hugdahl K. Impaired cognitive inhibition in schizophrenia: a meta-analysis of the Stroop interference effect. *Schizophrenia research*. 2011;133(1-3):172-81.
255. Wapner S, Krus D. Effects of lysergic acid diethylamide, and differences between normals and schizophrenics on the Stroop Color-Word Test. *Journal of Neuropsychiatry*. 1960;2:76-81.
256. Henik A, Salo R. Schizophrenia and the stroop effect. *Behavioral and cognitive neuroscience reviews*. 2004;3(1):42-59.
257. Hepp H, Maier S, Hermle L, Spitzer M. The Stroop effect in schizophrenic patients. *Schizophrenia research*. 1996;22(3):187-95.
258. Knowles EE, David AS, Reichenberg A. Processing speed deficits in schizophrenia: reexamining the evidence. *American Journal of Psychiatry*. 2010;167(7):828-35.
259. Dickinson D, Ramsey ME, Gold JM. Overlooking the obvious: a meta-analytic comparison of digit symbol coding tasks and other cognitive measures in schizophrenia. *Archives of general psychiatry*. 2007;64(5):532-42.
260. Laere E, Tee SF, Tang PY. Assessment of cognition in schizophrenia using trail making test: a meta-analysis. *Psychiatry investigation*. 2018;15(10):945.
261. Heaton RK. Wisconsin card sorting test. *Psychological assessment resources*. 1981.
262. RK H. Wisconsin card sorting test manual, revised and expanded. Psychological Assessment Services, Inc. 1993.
263. Bustini M, Stratta P, Daneluzzo E, Pollice R, Prosperini P, Rossi A. Tower of Hanoi and WCST performance in schizophrenia: problem-solving capacity and clinical correlates. *Journal of Psychiatric Research*. 1999;33(3):285-90.
264. Parellada E, Catarineu S, Catafau A, Bernardo M, Lomena F. Psychopathology and Wisconsin Card Sorting Test performance in young unmedicated schizophrenic patients. *Psychopathology*. 2000;33(1):14-8.

265. Singh S, Aich TK, Bhattarai R. Wisconsin Card Sorting Test performance impairment in schizophrenia: An Indian study report. *Indian journal of psychiatry*. 2017;59(1):88-93.
266. Achim AM, Lepage M. Episodic memory-related activation in schizophrenia: meta-analysis. *The British Journal of Psychiatry*. 2005;187(6):500-9.
267. Boyer P, Phillips JL, Rousseau FL, Ilivitsky S. Hippocampal abnormalities and memory deficits: new evidence of a strong pathophysiological link in schizophrenia. *Brain research reviews*. 2007;54(1):92-112.
268. Danion J-M, Huron C, Vidailhet P, Berna F. Functional mechanisms of episodic memory impairment in schizophrenia. *The Canadian Journal of Psychiatry*. 2007;52(11):693-701.
269. Touloupoulou T, Murray RM. Verbal memory deficit in patients with schizophrenia: an important future target for treatment. *Expert review of neurotherapeutics*. 2004;4(1):43-52.
270. Green MF, Kern RS, Braff DL, Mintz J. Neurocognitive deficits and functional outcome in schizophrenia: are we measuring the “right stuff”? *Schizophrenia bulletin*. 2000;26(1):119-36.
271. Greenwood K, Sigmundsson T, Morris R, Wykes T. A comparison of profiles of executive impairments in schizophrenia: The relationship with chronicity and symptoms. *Schizophrenia Research*. 2000;41(1):286-7.
272. Liddle PF, Morris DL. Schizophrenic syndromes and frontal lobe performance. *The British Journal of Psychiatry*. 1991;158(3):340-5.
273. Mahurin RK, Velligan DI, Miller AL. Executive-frontal lobe cognitive dysfunction in schizophrenia: a symptom subtype analysis. *Psychiatry research*. 1998;79(2):139-49.
274. Basso MR, Nasrallah HA, Olson SC, Bornstein RA. Neuropsychological correlates of negative, disorganized and psychotic symptoms in schizophrenia. *Schizophrenia research*. 1998;31(2-3):99-111.
275. Blanchard JJ, Neale JM. The neuropsychological signature of schizophrenia: generalized or differential deficit? *The American journal of psychiatry*. 1994;151(1):40-8.
276. Goldberg TE, Ragland JD, Torrey EF, Gold JM, Bigelow LB, Weinberger DR. Neuropsychological assessment of monozygotic twins discordant for schizophrenia. *Archives of general psychiatry*. 1990;47(11):1066-72.
277. Robert P, Thaub S, Migneco V, Chaix I, Caci H, Benoit M. Différenciation de sous-types de troubles schizophréniques en fonction des performances au test de fluence verbale. *L'Encéphale (Paris)*. 1996;22(6):435-42.
278. Saykin AJ, Shtasel DL, Gur RE, Kester DB, Mozley LH, Stafiniak P, Gur RC. Neuropsychological deficits in neuroleptic naive patients with first-episode schizophrenia. *Archives of general psychiatry*. 1994;51(2):124-31.

279. Stuss DT, Alexander MP. Executive functions and the frontal lobes: a conceptual view. *Psychological research*. 2000;63(3):289-98.
280. Rady A, Elsheshai A, Abou el Wafa H, Elkholy O. WCST performance in schizophrenia and severe depression with psychotic features. *International Scholarly Research Notices*. 2012;2012.
281. Veleva II, Stoimenova MJ, Chumpalova PG, Stoychev KR, Tumbey LZ, Valkova MP. Processing speed as an endophenotypic marker of paranoid schizophrenia. *Journal of Biomedical and Clinical Research*. 2019;12(2):131-8.
282. Sevy S, Nathanson K, Visweswaraiah H, Amador X. The relationship between insight and symptoms in schizophrenia. *Comprehensive Psychiatry*. 2004;45(1):16-9.
283. Amador XF, Flaum M, Andreasen NC, Strauss DH, Yale SA, Clark SC, Gorman JM. Awareness of Illness in Schizophrenia and Schizoaffective and Mood Disorders. *Archives of General Psychiatry*. 1994;51(10):826-36.
284. Kulhara P, Chakrabarti S, Basu D. Insight and psychosis-an empirical inquiry. *Indian J Soc Psychiatry*. 1992;8:40-4.
285. Tharyan A, Saravanan B. Insight and psychopathology in schizophrenia. *Indian Journal of Psychiatry*. 2000;42(4):421-6.
286. Tirupati S, Padmavati R, Thara R, McCreadie RG. Insight and psychopathology in never-treated schizophrenia. *Comprehensive psychiatry*. 2007;48(3):264-8.
287. Aleman A, Agrawal N, Morgan KD, David AS. Insight in psychosis and neuropsychological function: meta-analysis. *The British Journal of Psychiatry*. 2006;189(3):204-12.
288. Nair A, Palmer EC, Aleman A, David AS. Relationship between cognition, clinical and cognitive insight in psychotic disorders: a review and meta-analysis. *Schizophrenia research*. 2014;152(1):191-200.
289. Buchy L, Czechowska Y, Chochol C, Malla A, Joobor R, Pruessner J, Lepage M. Toward a model of cognitive insight in first-episode psychosis: verbal memory and hippocampal structure. *Schizophrenia bulletin*. 2010;36(5):1040-9.
290. Cooke MA, Peters ER, Fannon D, Aasen I, Kuipers E, Kumari V. Cognitive insight in psychosis: the relationship between self-certainty and self-reflection dimensions and neuropsychological measures. *Psychiatry research*. 2010;178(2):284-9.
291. Lepage M, Buchy L, Bodnar M, Bertrand M-C, Joobor R, Malla A. Cognitive insight and verbal memory in first episode of psychosis. *European Psychiatry*. 2008;23(5):368-74.
292. Orfei MD, Spoletini I, Banfi G, Caltagirone C, Spalletta G. Neuropsychological correlates of cognitive insight in schizophrenia. *Psychiatry Research*. 2010;178(1):51-6.
293. Garcia CP, Sacks SA, de Mamani AGW. Neurocognition and cognitive biases in schizophrenia. *The Journal of nervous and mental disease*. 2012;200(8):724-7.

294. Gilleen J, Greenwood K, David A. Domains of awareness in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*. 2011;37(1):61-72.
295. Velligan DI, Mahurin RK, Diamond PL, Hazleton BC, Eckert SL, Miller AL. The functional significance of symptomatology and cognitive function in schizophrenia. *Schizophrenia research*. 1997;25(1):21-31.
296. Gülcüoğlu M, İnci F, Özcan A. Evaluation of cognitive insight, social functionality, and coping attitudes of patients diagnosed with schizophrenia being followed-up in a community mental health center. *Archives of Psychiatric Nursing*. 2023;43:143-9.
297. Gharabawi G, Bossie C, Turkoz I, Kujawa M, Mahmoud R, Simpson G. The impact of insight on functioning in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder receiving risperidone long-acting injectable. *The Journal of nervous and mental disease*. 2007;195(12):976-82.
298. Lincoln TM, Lüllmann E, Rief W. Correlates and long-term consequences of poor insight in patients with schizophrenia. A systematic review. *Schizophrenia bulletin*. 2007;33(6):1324-42.
299. Klaas H, Clémence A, Marion-Veyron R, Antonietti J-P, Alameda L, Golay P, Conus P. Insight as a social identity process in the evolution of psychosocial functioning in the early phase of psychosis. *Psychological medicine*. 2017;47(4):718-29.
300. Stefanopoulou E, Lafuente AR, Saez Fonseca JA, Huxley A. Insight, global functioning and psychopathology amongst in-patient clients with schizophrenia. *Psychiatric Quarterly*. 2009;80:155-65.
301. Bernardo M, Canas F, Herrera B, Dorado MG. Adherence predicts symptomatic and psychosocial remission in schizophrenia: Naturalistic study of patient integration in the community. *Revista de Psiquiatría y Salud Mental (English Edition)*. 2017;10(3):149-59.
302. Yen C-F, Yeh M-L, Chen C-S, Chung H-H. Predictive value of insight for suicide, violence, hospitalization, and social adjustment for outpatients with schizophrenia: a prospective study. *Comprehensive Psychiatry*. 2002;43(6):443-7.
303. Erickson M, Jaafari N, Lysaker P. Insight and negative symptoms as predictors of functioning in a work setting in patients with schizophrenia. *Psychiatry Research*. 2011;189(2):161-5.
304. Adam TC, Epel ES. Stress, eating and the reward system. *Physiology & behavior*. 2007;91(4):449-58.
305. Heilig M. The NPY system in stress, anxiety and depression. *Neuropeptides*. 2004;38(4):213-24.
306. Holmes A, Heilig M, Rupniak NM, Steckler T, Griebel G. Neuropeptide systems as novel therapeutic targets for depression and anxiety disorders. *Trends in pharmacological sciences*. 2003;24(11):580-8.

307. Westrin Å, Ekman R, Träskman-Bendz L. Alterations of corticotropin releasing hormone (CRH) and neuropeptide Y (NPY) plasma levels in mood disorder patients with a recent suicide attempt. *European Neuropsychopharmacology*. 1999;9(3):205-11.
308. Blanton CA, Horwitz BA, McDonald RB. Neurochemical alterations during age-related anorexia. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*. 1999;221(3):153-65.
309. Chiodera P, Volpi R, Pilla S, Cataldo S, Coiro V. Decline in circulating neuropeptide Y levels in normal elderly human subjects. *European Journal of Endocrinology*. 2000;143(5):715-6.
310. Stålberg G, Ekselius L, Lindström LH, Larhammar D, Bodén R. Neuropeptide Y, social function and long-term outcome in schizophrenia. *Schizophrenia research*. 2014;156(2-3):223-7.
311. Peters J, Van Kammen DP, Gelernter J, Yao J, Shaw D. Neuropeptide Y-like immunoreactivity in schizophrenia: relationships with clinical measures. *Schizophrenia research*. 1990;3(5-6):287-94.
312. Wysokinski A. Fasting serum levels of neuropeptide y in patients with schizophrenia on clozapine monotherapy. *Clinical Neuropharmacology*. 2015;38(1):18-22.
313. Strzelecki D, Kotlicka-Antczak M, Kaczmarek B, Jerczyńska H, Wysokiński A. Serum levels of neuropeptide Y in patients with chronic schizophrenia during treatment augmentation with sarcosine (results of the double-blind randomized controlled PULSAR study). *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*. 2021;36(3):e2770.
314. Kuromitsu J, Yokoi A, Kawai T, Nagasu T, Aizawa T, Haga S, Ikeda K. Reduced neuropeptide Y mRNA levels in the frontal cortex of people with schizophrenia and bipolar disorder. *Gene expression patterns*. 2001;1(1):17-21.
315. Klemettilä J-P, Kampman O, Solismaa A, Lyytikäinen L-P, Seppälä N, Viikki M, et al. Association study of arcuate nucleus neuropeptide Y neuron receptor gene variation and serum NPY levels in clozapine treated patients with schizophrenia. *European Psychiatry*. 2017;40:13-9.
316. Sakai K, Maeda K, Chihara K, Kaneda H. Increases in cortical neuropeptide Y and somatostatin concentrations following haloperidol-depot treatment in rats. *Neuropeptides*. 1995;29(3):157-61.
317. Morgan III CA, Wang S, Southwick SM, Rasmusson A, Hazlett G, Hauger RL, Charney DS. Plasma neuropeptide-Y concentrations in humans exposed to military survival training. *Biological psychiatry*. 2000;47(10):902-9.
318. Baker DG, Bertram TM, Patel PM, Barkauskas DA, Clopton P, Patel S, et al. Characterization of cerebrospinal fluid (CSF) and plasma NPY levels in normal volunteers over a 24-h timeframe. *Psychoneuroendocrinology*. 2013;38(10):2378-82.

9.EKLER

EK 1. Gönüllü Hasta Olur Formu

Çalışmanın Adı: Şizofreni Hastalarında Nöropeptid Y Düzeylerinin İçgörü ve İşlevsellikle İlişkisi

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU (FORM 05)

LÜTFEN DİKKATLİCE OKUYUNUZ !!!

Bu çalışmaya katılmak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışmada yer almayı kabul etmeden önce çalışmanın ne amaçla yapılmak istendiğini anlamanız ve kararınızı bu bilgilendirme sonrası özgürce vermeniz gerekmektedir. Size özel hazırlanmış bu bilgilendirmeyi lütfen dikkatlice okuyunuz, sorularınıza açık yanıtlar isteyiniz.

ÇALIŞMANIN AMACI NEDİR?

Şizofreni, genellikle erken erişkinlik döneminde başlayan ve yaşam boyu yaygınlığı %1 olan, engelleyici ve şiddetli bir psikiyatrik bozukluktur . Klinik tablo, sanrılar, halüsinasyonlar, davranışsal işlev bozukluğu ve özellikle dikkat, bellek ve yürütücü işlevlerde olmak üzere çeşitli nörobilişsel eksiklikler dahil olmak üzere bir dizi ayırt edici semptom içerir. Psikiyatride içgörü, hastanın ruhsal semptomlarının akıl hastalığının göstergesi olduğunu ve bu semptomların tedavi gerektirdiğini fark etme kapasitesi anlamına gelir. Artık bilişsel işlev bozukluğu ile ilişkili olduğu bilinmektedir ve tedaviye zayıf uyumu ve dolayısıyla hastanede zorunlu yatış ve tedaviyi öngörmektedir. Sosyal işlevsellik, şizofrenide sürekli olarak bildirilen temel bozukluklardan biridir. Bu yapı yaygın kullanımda olmasına rağmen, tanımı sınırlı bir fikir birliğine sahiptir. Bir kişinin fonksiyonlarını yerine getirme kapasitesi olarak tanımlanabilir ve bu anlamda hastaların nasıl yaşadığı, toplumda nasıl işlev gördüğü ve sosyal rolleri nasıl yerine getirdiği gibi yönleri içerir. Çeşitli çalışmalar, zayıf sosyal işlevsellik, şizofreni hastalarının daha kötü yaşam kalitesini öngördüğünü ve hastalığın seyrinde bozulmaya katkıda bulunduğunu göstermiştir. Kümülatif kanıtlar, nöropeptitlerin şizofreni patofizyolojisinde rol oynadığını göstermektedir. Nöropeptid Y, domuz beyninden izole edilmiş ve daha sonra memeli merkezi ve periferik sinir sistemlerinde yüksek konsantrasyonlarda bulunan ve geniş çapta dağılmış, yüksek düzeyde korunmuş 36-kalıntılı bir peptittir. NPYerjik sistem, örneğin gıda alımının düzenlenmesi, cinsel davranış, bilgi işleme, biliş, öğrenme ve hafıza, sempatik aktivite ve uyku düzenlemesinde önemli bir rol oynar. Ayrıca, depresyonun genetik ve çevresel hayvan

modellerinde, travma sonrası stres bozukluğu (TSSB) hayvan modelinde, depresif hastalardan alınan BOS'ta ve depresif hastaların ölüm sonrası beyinlerinde seçilen beyin bölgelerinde NPY ekspresyonunun azaldığı bulunmuştur. Sonuç olarak, bozulmuş merkezi NPY sinyali depresyon, anksiyete , şizofreni , alkolizm ve TSSB patofizyolojisinde rol oynayabilir. Ayrıca Nöropeptid Y'nin doğal bir dayanıklılık etmeni olabileceği düşünülmektedir. Nöropeptid Y düzeyinin zorlanma düzeyi ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Dolayısıyla Nöropeptid Y'nin dayanıklılığı etkilediği düşünülerek şizofreni hastalarında sosyal işlevselliği etkileyebileceği hipoteziyle bu çalışmanın yapılması amaçlanmıştır.

Şizofreni tanılı hastalar ve sağlıklı kontrollerin karşılaştırılacağı bu çalışmada şizofrenisi olan erişkin hastalarda sosyal işlevselliğin, öz bildirim ölçekleri ve nöropsikolojik testler ile değerlendirilmesi ve Nöropeptid Y düzeylerinin şizofrenisi olan hastaların sosyal işlevselliği ile ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

KATILMA KOŞULLARI NEDİR?

Araştırmada hasta grubuna seçilecek olan katılımcılar, Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Polikliniği'ne Ağustos 2023-Kasım 2023 tarihlerinde ayaktan başvuran, DSM-5'e göre Şizofreni tanısı konulan dahil etme kriterlerini karşılayan, dışlama kriterlerini içermeyen ve çalışmaya katılmayı kabul edenlerden oluşturulacaktır. Araştırmacı tarafından verilen aydınlatılmış onam formunu imzalayıp gönüllü olarak çalışmaya katılmayı kabul etmiş olmanız gerekmektedir.

NASIL BİR UYGULAMA YAPILACAKTIR?

Psikiyatri polikliniğinde en az bir klinisyen tarafından klinik görüşme ile değerlendirilerek DSM-5'e göre Şizofreni tanısı konulan hastalar araştırmacıya yönlendirilecek ve yapılan ikinci bir klinik görüşme ile DSM-5'e göre Şizofreni tanısı doğrulanacaktır. Sonrasında Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (PANSS) uygulanarak psikopatoloji düzeyi değerlendirilecektir. Ardından Nöropeptid Y düzeyi için kan örnekleri KTÜ Kan Alma biriminde alınacaktır.

SORUMLULUKLARIM NEDİR?

Araştırma ile ilgili olarak herhangi bir sorumluluğunuz yoktur.

KATILIMIM NE KADAR SÜRECEKTİR?

Sadece bir kereye mahsus araştırmacı tarafından sözel eğitim verilmesi, öz bildirim ölçekleri doldurulması ve kan alınması istenecektir. Takibi yoktur.

ÇALIŞMAYA KATILMA İLE BEKLENEN OLASI YARAR NEDİR?

Bu araştırmanın size ek tıbbi bir yararı olmayacaktır ancak çıkan sonuçlar dünya çapında benzer hastalığı olan kişilerin yakınları için yararlı bilgiler ortaya koyabilir.

ÇALIŞMAYA KATILMA İLE BEKLENEN OLASI RİSKLER NEDİR?

Bu çalışmada sizinle psikiyatrik görüşme yapılacak, size öz bildirim ölçekleri uygulanacak ve kan alımı yapılacaktır. Venöz kan alma girişimi oldukça basit bir işlemdir. Enjeksiyon yerlerinde renk değişiklikleri ve küçük yara oluşumları, damar iltihabı, kol ağrısı gibi hafif yan etkiler olabilir. Uygulamanın bilinen ciddi riskleri yoktur.

ARAŞTIRMA SÜRECİNDE BİRLİKTE KULLANILMASININ SAKINCALI OLDUĞU BİLİLEN İLAÇLAR/BESİNLER NELERDİR?

Çalışma dizaynında herhangi bir spesifik ilaç tedavisi yoktur. Bu nedenle ilaç ya da besin kısıtlaması yoktur.

HANGİ KOŞULLARDA ARAŞTIRMA DIŞI BIRAKILABİLİRİM?

Klinik görüşme ya da doldurulması gerek ölçeklerden birisi eksik olan katılımcılar çalışma için değerlendirmeye alınmayacaktır. Bunun dışında çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılamadığınız durumda başka herhangi bir çalışma dışı bırakılma durumu söz konusu değildir.

DİĞER TEDAVİLER NELERDİR?

Çalışma dizaynında herhangi bir spesifik ilaç tedavisi yoktur.

HERHANGİ BİR ZARARLANMA DURUMUNDA

YÜKÜMLÜLÜK/SORUMLULUK KİMDEDİR VE NE YAPILACAKTIR?

Araştırmada kullanılan ölçekler sıkça kullanılan ve bilinen yan etkileri olmayan uygulamalardır. Bu nedenle, bu ölçeklere bağlı bir zarar görmeniz beklenmemektedir.

ARAŞTIRMA SÜRESİNCE ÇIKABİLECEK SORUNLAR İÇİN KİMİ ARAMALIYIM?

Çalışma takibi olmayan ve herhangi bir girişimsel tedavi veya ilaç tedavisi içermediğinden önemli bir sorun çıkması beklenmemektedir. Bununla birlikte, ilgili tetkikler esnasında oluşabilecek sorunlar için Arş. Gör. Dr. İbrahim Halil Akbaş'a başvurabilirsiniz.

ÇALIŞMA KAPSAMINDAKİ GİDERLER KARŞILANACAK MIDIR?

Yapılacak her tür tetkik, fizik muayene ve diğer araştırma masrafları size veya güvencesi altında bulunduğunuz resmi ya da özel hiçbir kurum veya kuruluşa ödetilmeyecektir.

ÇALIŞMAYI DESTEKLEYEN KURUM VAR MIDIR ?

Çalışmayı destekleyen kurum yoktur.

ÇALIŞMAYA KATILMAM NEDENİYLE HERHANGİ BİR ÖDEME YAPILACAK MIDIR?

Bu araştırmada yer almanız nedeniyle size hiçbir ödeme yapılmayacaktır.

ARAŞTIRMAYA KATILMAYI KABUL ETMEMEM VEYA ARAŞTIRMADAN AYRILMAM DURUMUNDA NE YAPMAM GEREKİR?

Bu araştırmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz. Araştırmanın sonuçları bilimsel amaçla kullanılacaktır; çalışmadan çekilmeniz ya da araştırmacı tarafından çıkarılmanız durumunda, sizle ilgili tıbbi veriler de gerekirse bilimsel amaçla kullanılabilir.

KATILMAMA İLİŞKİN BİLGİLER KONUSUNDA GİZLİLİK SAĞLANABİLECEK MİDİR?

Size ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve araştırma yayınlansa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir, ancak araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar gerektiğinde tıbbi bilgilerinize ulaşabilir. Siz de istediğinizde kendinize ait tıbbi bilgilere ulaşabilirsiniz.

Çalışmaya Katılma Onayı:

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri gösteren 3 sayfalık metni okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırmacıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Bu koşullar altında, bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyor ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın büyük bir gönüllülük içerisinde kabul ediyorum. Bu formu imzalamakla yerel yasaların bana sağladığı hakları kaybetmeyeceğimi biliyorum.

GÖNÜLLÜNÜN		İMZASI
ADI & SOYADI		
ADRESİ		
TEL. & FAKS		
TARİH		

VELAYET VEYA VESAYET ALTINDA BULUNANLAR İÇİN VELİ VEYA VASİNİN		İMZASI
ADI & SOYADI		
ADRESİ		
TEL. & FAKS		
TARİH		

ARAŞTIRMA EKİBİ DIŞINDAN YETKİN BİR HEKİM		İMZASI
ADI & SOYADI		
TARİH		

GEREKTİĞİ DURUMLARDA TANIK		İMZASI
ADI & SOYADI		
GÖREVİ		
TARİH		

EK 2. Yarı Yapılandırılmış Veri Formu

DEMOGRAFİK BİLGİLER

Hastayı Aldığım Tarih:

Hasta Ad Soyadı:

Cinsiyet: Kadın / Erkek

Yaşı: _____

Yaşadığı Yer: Merkez / Köy

Mesleği: _____

Çalışma Durumu: Çalışıyor / Çalışmıyor / Malulen Emekli

Medeni Durum: Evli / Bekar / Boşanmış / Dul

Eğitim Durumu: Okuryazar değil / İlkokul / Ortaokul / Lise / Üni-Y.lisans veya doktora

GENEL BİLGİLER

Herhangi bir kronik rahatsızlığınız var mı? (varsa belirtiniz):

Kullandığınız Bir İlaç Var Mı? (psk dışındakileri de yazalım):

_____ Hastalık başlama yaşı: _____

Hastane Yatışı: Var / Yok - _____ kez

Ailede psikiyatrik öykü var mı: Var / Yok

EKT öyküsü: Var / Yok - _____ kez

Sigara kullanıyor musunuz? Evet / Hayır - Günde _____ paket

EK 3. Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği

P1. Sanrılar: P2. Düşünce Dağınıklığı: P3. Varsanılar: P4. Taşkınlık: P5. Büyüklük Duyguları: P6. Şüphencilik/Kötülük Görme: P7. Düşmanca Tutum:	N1. Duygulanımda Küntleşme: N2. Duygusal İçecekilme: N3. İlişki Kurmada Güçlük: N4. Pasif/Kayıtsız Biçimde Kendini Toplumdan Çekme: N5. Soyut Düşünme Güçlüğü: N6. Konuşmanın Kendiliğinden Ve Akıcı Olmasının Kaybı: N7. Stereotipik Düşünme:
G1. Bedensel Kaygı: G2. Anksiyete: G3. Suçluluk Duyguları: G4. Gerginlik: G5. Manyerizm Ve Vücut Duruşu: G6. Depresyon: G7. Motor Yavaşlama: G8. İşbirliği Kuramama:	G9. Olağandışı Düşünce İçeriği: G 10. Yönelim Bozukluğu: G 11. Dikkat Azalması: G 12. Yargılama Ve İçgörü Eksikliği: G 13. İrade Bozukluğu: G 14. Dürtü Kontrolsüzlüğü: G 15. Zihinsel Aşırı Uğraşı: G 16. Aktif Biçimde Sosyal Kaçınma:
P: N: G:	PANSS TOPLAM:

EK 4. BECK BİLİŞSEL İÇGÖRÜ ÖLÇEĞİ

	Hiç Katılmıyorum	Çok Az Katılmıyorum	Epeyce Katılıyorum	Tamamen Katılıyorum
1. Bazen diğer insanların bana karşı tutumlarını yanlış anlıyorum				
2. Yaşantılarımla ilgili yorumlarım kesinlikle doğrudur				
3. Diğer insanlar olağandışı yaşantılarımın nedenlerini benim anladığımdan daha iyi anlayabilir.				
4. Çok çabuk sonuca atlıyorum.				
5. Bana çok sahici görünen bazı yaşantılarım benim hayal gücüme bağlı olabilir.				
6. Gerçek olduğuna kesinlikle emin olduğum bazı fikirlerimin yanlış olduğu ortaya çıktı.				
7. Eğer bir şeyin doğru olduğunu hissediyorsam o şey doğrudur.				
8. Güçlü bir şekilde haklı olduğumu hissetsem bile, yanılıyorum olabilirim.				
9. Kendi sorunlarımın neler olduğunu bir başkasından çok daha iyi bilirim.				
10. İnsanlar benimle aynı fikirde değilse genellikle onlar yanlıştır.				
11. Yaşantılarımla ilgili diğer insanların kanaatlerine güvenemem.				
12. Eğer birisi inançlarımın yanlış olduğunu belirtirse, onun görüşünü dikkate almaya istekliyimdir.				
13. Her zaman kendi yargıma güvenebilirim.				
14. İnsanların neden belli bir şekilde davrandıklarının sıklıkla birden fazla açıklaması vardır.				
15. Benim olağandışı yaşantılarım aşırı keyifsiz olmama ya da strese bağlı olabilir.				

EK 5. KİŞİSEL VE SOSYAL PERFORMANS ÖLÇEĞİ

Kişisel ve Sosyal Performans Ölçeği (PSP)

Lütfen kişiyi geçen ay boyunca gösterdiği fonksiyon düzeyine göre değerlendiriniz.
Bu ölçekte ele alınan dört ana fonksiyon alanı bulunmaktadır:

	Yok	Hafif	Görünür düzeyde	Belirgin	Şiddetli	Çok şiddetli
a) sosyal açıdan yararlı aktiviteler; çalışma ve öğrenim görmek dahil	☐	☐	☐	☐	☐	☐
b) kişisel ve sosyal ilişkiler	☐	☐	☐	☐	☐	☐
c) öz-bakım	☐	☐	☐	☐	☐	☐
d) rahatsız edici ve agresif davranışlar	☐	☐	☐	☐	☐	☐

EK 6. STROOP TESTİ T-BAG FORMU

STROOP TESTİ TBAG FORMU*

KAYIT FORMU

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

Bölüm I: Siyah Basılmış Renk İsmi Okuma

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

Bölüm III: Şekil Rengi Söyleme

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

Bölüm II: Renkli Basılmış Renk İsmi Okuma

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

Bölüm IV: Renk İsmi Olmayan Kelime Rengi Söyleme

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

Bölüm V: Renk İsmi Olan Kelime Rengi Söyleme

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

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

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

EK 7. İŞİTSEL SÖZEL ÖĞRENME TESTİ

EK-7: İŞİTSEL SÖZEL ÖĞRENME TESTİ

İŞİTSEL SÖZEL ÖĞRENME TESTİ

ÖĞRENME VE SERBEST HATIRLAMA İÇİN KAYIT FORMU

Ad Soyad	:	_____	Cinsiyet	:	_____	Uygulayıcının Adı Soyadı	:	_____
Doğum Tarihi	:	____/____/____	Yaş	:	_____	Uygulama Tarihi ve Saati	:	_____
Eğitim Düzeyi	:	_____	El Tercihi	:	Sol Sağ Her ikisi	Uygulama Yeri	:	_____

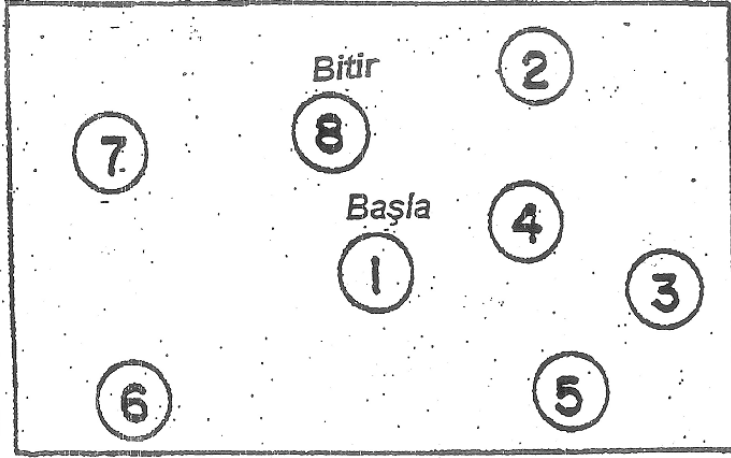
[illegible]

¹ Orijinal AVLT'nin öğrenme yeteneği (A1-A5) ve serbest hat çizme (A6-A7) ile ilgili bölümlerinde sadece doğru tepkiler ("doğru toplam") puanlanmaktadır. Diğer dört puan, testin Türk kültürüne uyarlanması çalışmaları eklenmiş olup bunların kullanımı isteğe bağlıdır. Bu puanlar kullanılmak istendiğinde, gerekli notlar, her tekrar (A1-A5, B, A6, A7) için ayrılmış alana yazılmalıdır.

² Her tekrarda, doğru tekrar için ilgili kelimenin yanına "✓" işareti, tekrarlanan kelimenin yanına "x" işareti koyun.

EK 8. İZ SÜRME TESTİ

ÖRNEK



ÖRNEK

