

T.C.
ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
PSİKİYATRİ ANABİLİM DALI

ŞİZOFRENİ TANILI HASTALAR VE İLK ATAK PSİKOZ
HASTALARI İLE HASTALARIN SAĞLIKLI KARDEŞLERİNDEKİ
CRP VE D VİTAMİNİ DÜZEYLERİNİN BİLİŞSEL İŞLEVLER
AÇISINDAN SAĞLIKLI KONTROL GRUBU İLE
KARŞILAŞTIRILMASI

DR. NEFİSE KAYKA
UZMANLIK TEZİ

BOLU 2016

T.C.
ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
PSİKİYATRİ ANABİLİM DALI

ŞİZOFRENİ TANILI HASTALAR VE İLK ATAK PSİKOZ
HASTALARI İLE HASTALARIN SAĞLIKLI KARDEŞLERİNDEKİ
CRP VE D VİTAMİNİ DÜZEYLERİNİN BİLİŞSEL İŞLEVLER
AÇISINDAN SAĞLIKLI KONTROL GRUBU İLE
KARŞILAŞTIRILMASI

DR. NEFİSE KAYKA
TIPTA UZMANLIK TEZİ
DANIŞMAN: DOÇ. DR. OSMAN YILDIRIM

BOLU 2016

TEŞEKKÜR

Çalışmam süresince tez danışmanlığımı üstlenerek bana yol gösteren, çalışmamın planlanmasında, gerçekleştirilmesinde ve sonuçlandırılmasında her türlü bilimsel katkı ve manevi desteğini esirgemeyen, eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerini paylaşan değerli hocam Doç. Dr. Osman YILDIRIM başta olmak üzere; Doç. Dr. M. Hamid BOZTAŞ, Doç. Dr. Özden ARISOY, Yrd. Doç. Dr. Uğur ÇAKIR ve eğitimimize büyük destek veren bölümümüzün değerli emekli öğretim üyesi Prof. Dr. Mustafa SERCAN'a, birlikte çalışmaktan keyif aldığım asistan doktor arkadaşlarım ve diğer Psikiyatri Anabilim Dalı çalışanlarına,

Nöroloji rotasyonunda bilgi ve deneyimlerini paylaşan Prof. Dr. Nebil YILDIZ, Prof. Dr. Serpil YILDIZ ve Yrd. Doç. Dr. Şule Aydın TÜRKOĞLU ve tanıdığım olmaktan onur duyduğum asistan doktor arkadaşlarım ve diğer Nöroloji Anabilim Dalı çalışanlarına,

Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları rotasyonunda bilgi ve deneyimlerini paylaşan ve akademik desteği sürekli olan Doç. Dr. Ali Evren TUFAN'a ve tanıdığım olmaktan onur duyduğum asistan doktor arkadaşlarıma,

İlk günden bu yana desteklerini esirgemeyen değerli anneme, babama ve kardeşlerime teşekkür ederim.

ÖZET

Giriş ve Amaç: Şizofreni; duygulanım, düşünce, davranış ve bilişsel bozuklukları içeren çeşitli belirti ve bulgularla seyreden kronik bir hastalıktır. Hastalığın etiyolojisine yönelik birçok hipotez mevcuttur; bu hipotezlerden son dönemde üzerinde durulan konulardan ikisi, endofenotipik özellikler ve inflamatuvar süreçlerdir. Bu amaçla, şizofreni etyopatogenezinde inflamatuvar süreçler araştırılmış; endofenotipik özellikler açısından hastaların birinci derece yakınları da çalışmalara dâhil edilmiştir. Hastalarda sosyal yükü arttıran, tedavide kısmen daha dirençli olan ve işlevsellikte büyük oranda düşmeye neden olan bilişsel bozuklukların da önemi vurgulanmak gerekirse bu amaçla çalışmamızda, şizofreni hastaları, onların sağlıklı kardeşleri ve sağlıklı kontrollerden oluşan gruplar çalışmamıza dâhil edilmiştir. Gruplarda, nöron büyüme, gelişme ve farklılaşmasında önemli rolü olan D vitamini ve inflamatuvar faz reaktanı olan CRP düzeyleri ile nöropsikolojik testlerle ölçülen bilişsel işlevler arasındaki ilişki incelenmiştir.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmaya, psikotik bozukluk tanısıyla başvuran hastalar ile şizofreni tanısı almış kardeşi bulunan bireyler ve sağlıklı kişiler dâhil edilmiştir. Hasta grubu, psikotrop ilaçları en az bir aydır kullanmayan, 18-60 yaş arasında DSM-5 tanı kriterlerine göre Şizofreni ve ya Kısa Psikotik Bozukluk tanısı koyulan 36 hastadan oluşurken, kardeş grubu şizofreni tanısı almış kardeşi olan 31 sağlıklı gönüllüden oluşmuştur. Kontrol grubu ise, herhangi tıbbi ya da psikiyatrik hastalığı olmayan 31 kişiden oluşturulmuştur. Tüm gruplara WCST, Stroop Testi, İz Sürme Testi, Rey İşıtsel Sözel Öğrenme Testi ve Sayı Dizisi Testi, bu testlerin uygulama eğitimini almış araştırmacı tarafından uygulanmıştır. Yine tüm gruplarda, inflamasyon düzeyini belirlemek amacıyla, kan örneği alınarak serum CRP ve D vitamini düzeyleri ölçülmüştür. İstatistiksel analizler SSPS 22.0 paket programı ile yapılmıştır.

Bulgular: Hasta grubuyla kardeş grubu ve kontrol grubu bilişsel işlevler açısından karşılaştırıldığında, hastaların psikomotor hız, bilgi işleme hızı, frontal sistem aracılı karmaşık dikkat, dikkati odaklayabilme, çalışma belleği, kısa süreli bellek, uzun süreli bellek ve serbest hatırlama işlevlerinde kontrol grubuna göre bozulma saptanmış olup; ayrıca hasta grubunda perseveratif eğilimin arttığı görülmüştür. Kardeş grubu bilişsel işlevler açısından, kontrollere göre geriye bozucu etki ilişkili bellekte bozukluk saptanmış olup, diğer alanlarda

anlamalı bir fark bulunmamıştır. D vitamini düzeyleri açısından her üç grup arasında fark saptanmamıştır. D vitamini düzeyleri ile bilişsel işlevler açısından incelendiğinde, Stroop testi ile ortaya koyulan işleme hızı, veri işleme ve seçici dikkat alanlarında D vitamini düşüklüğü ile ilişkisi ortaya koyulmuştur. CRP düzeyleri ise, hasta grubunda kardeş ve kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur. CRP düzeyleri ile seçici dikkat, bilişsel inhibisyon becerisi, işleme hızı, set değişikliği yapabilme, kısa süreli ve uzun süreli bellek işlevleri arasında ilişki var olduğu saptanmıştır.

Tartışma ve Sonuç: Çalışmamızda elde edilen bulgular; şizofreninin endofenotipik özellikleri ve inflamasyonla ilişkisi açısından bazı önemli farklılıkları ortaya koymuştur. CRP düzeylerindeki yükselme, hastalığı artmış inflamatuvar süreçlerle ilişkili olabilir. Hastalarda daha fazla olmak üzere, kardeşlerde de saptanan bilişsel bozuklukların inflamatuvar mekanizmalarla ilişkisinin ve endofenotipik özelliğinin ortaya koyulması için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Şizofreni, endofenotip, kardeş, D vitamini, CRP, inflamasyon

ABSTRACT

Introduction and Aim: Schizophrenia is a chronic illness consisting of affective, thought, behavior and cognitive disorders and showing a variety of symptoms and findings. Many hypotheses have been developed on the etiology of the illness. The two of the research subjects that have been emphasized recently are endophenotypic characteristics and inflammatory processes. This study examines the inflammatory processes in schizophrenia etiopathogenesis. Also, first degree relatives of the patients are included in the study. Cognitive disorders, which are partially resistant in the treatment should be focused because they increase social burden of patients and lower functionality. Therefore, the study includes schizophrenia patients, their healthy siblings and healthy groups. The relationship between Vitamin D, which has an important role in growing, developing and differentiating neurons; CRP levels, which is an inflammatory phase reactant and cognitive functions measured by neuropsychological tests.

Methods: The participants of the study include the patients having psychotic disorder diagnosis, the individuals whose siblings have schizophrenia diagnosis and healthy individuals. The patient group consists of 36 patients who have not used psychotropic drugs at least for a month, are between 18-60 ages, have been diagnosed as schizophrenia or brief psychotic disorder. On the other hand, the sibling group consists of 31 healthy volunteers whose siblings have been diagnosed as schizophrenia. The control group includes 31 healthy volunteers who do not have any psychiatric illness. The data were collected by WCST, Stroop Test, Trail-making Test, Rey Auditory Verbal Learning Test and Digit Span Test. The tests were administered by the researcher who has been specially trained. Additionally, The CRP and vitamin D levels of the participants were measured to determine the inflammatory levels of the groups. The data were analysed in SPSS 22.0 package program.

Findings: When the patient group is compared with sibling group and control group in terms of cognitive functions, psychomotor speed, information processing speed, complex attention functioning with frontal system, focusing attention, working memory, short term memory, long term memory and free recall functions of the patients are disrupted compared to the control group. Also, it is shown that the perseverative tendency of the patients has increased.

Impairment is observed in the memory related to retroactive interference of the sibling group compared to the control group in terms of cognitive functions. Another significant difference could not be found in the other areas. There is no significant difference in the levels of vitamin D in the groups. Examining the levels of vitamin D and cognitive functions, the processing speed, information processing and selective attention measured with Stroop Test have a relationship between low vitamin levels. The CRP levels of the patients are higher than the sibling and control group. A relationship between the CRP levels and selective attention, cognitive inhibition ability, processing speed, set change, short term and long term memory functions has been found.

Discussion and Conclusion: The findings of the study reveal endophenotypic characteristics of schizophrenia and some significant differences in terms of its relationship with inflammation. Increasing CRP levels may relate to increasing inflammatory processes of the illness. Although they are higher in the patients, the relationship between cognitive disorders diagnosed in the sibling group and inflammatory mechanisms; and their endophenotypic characteristics should be handled in other studies.

Keywords: Schizophrenia, endophenotype, siblings, Vitamin D, CRP, inflammation

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
TÜRKÇE ÖZET	ii
İNGİLİZCE ÖZET.....	iv
İÇİNDEKİLER.....	vi
TABLolar.....	x
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. ŞİZOFRENİ.....	3
2.1.1. Tanımı.....	3
2.1.2. Şizofreninin Tarihçesi	3
2.1.3. Şizofreni Epidemiyolojisi.....	5
2.1.4. Şizofreninin Etyolojisi	5
2.1.4.1. Stres-Yatkınlık Modeli.....	6
2.1.4.2. Çevresel ve psikososyal faktörler.....	6
2.1.4.3. İnflamatuar Faktörler.....	7
2.1.4.4. Genetik Faktörler.....	9
2.1.4.5. Nörokimyasal Araştırma Bulguları ve Nöral Devreler.....	10
2.1.4.5.1. Dopamin.....	10
2.1.4.5.2. Glutamat.....	11
2.1.4.5.3. Serotonin (5-hidroksi triptamin) (5-HT).....	11
2.1.4.5.4. Norepinefrin.....	12
2.1.4.5.5. GABA (Gama-amino butirik asit).....	12
2.1.4.6. Nörogelişimsel Etkenler.....	12
2.1.4.6.Nöroendokrin Yaklaşım.....	13
2.1.5. Tanı ve Klinik Özellikler.....	14
2.1.5.1. Klinik Görünüm.....	14
2.1.5.1.1.Düşünce Bozuklukları.....	14
2.1.5.1.2.Algi Bozuklukları.....	14
2.1.5.1.3.Duygulanım Bozukluğu.....	15
2.1.5.1.4. Davranış Bozukluğu.....	15

2.1.5.1.5.Bilişsel Bozukluklar.....	15
2.1.5.1.6. Özkıyım.....	15
2.1.5.1.7.Şizofrenide Diğer Bulgular.....	16
2.1.5.2. Şizofrenide beyin görüntüleme araştırma bulguları.....	16
2.1.5.3. Şizofrenide elektrofizyolojik araştırma bulguları.....	17
2.1.5.4. Şizofrenide nöropsikolojik araştırma bulguları.....	17
2.1.6.Tanı Kriterleri.....	19
2.1.7.Tedavi.....	20
2.1.8.Klinik Gidiş ve Prognoz.....	21
2.2. NÖROPSİKOBİYOLOJİ.....	21
2.2.1. Genel Zeka.....	21
2.2.2. Biliş (Kognisyon).....	22
2.2.2.1. Dikkat.....	22
2.2.2.2. Bellek.....	23
2.2.2.3. Yürütücü İşlevler.....	25
2.3. D VİTAMİNİ.....	27
2.3.1. D vitamininin Tanımı ve Tarihçesi.....	27
2.3.2. D vitamininin Sentezi ve Yıkımı.....	27
2.3.3. D vitamininin İşlevi.....	28
2.3.4. D Vitamininin Sinir Sistemi Üzerindeki Etkisi.....	28
2.3.4.1.Nörotrofik Destek.....	29
2.3.4.2.Nörotransmisyon.....	29
2.3.4.3. Nöroprotektif Etki.....	29
2.3.4.4. Nöroplastisite.....	30
2.3.5. D vitamini ve İnflamasyon İlişkisi.....	30
2.3.6. D vitamin ve Kognisyon İlişkisi.....	32
2.3.7. D vitamini ve Şizofreni İlişkisi.....	33
2.4. C-REAKTİF PROTEİN (CRP).....	34
2.4.1. CRP tanımı ve yapısı.....	34
2.4.2. CRP işlevi.....	34
2.4.3. CRP ve Kognisyon İlişkisi.....	35

2.4.4. CRP ve Şizofreni İlişkisi.....	36
2.5. ENDOFENOTİPİK ÖZELLİKLER.....	38
2.5.1. Şizofreni, İnflamasyon ve Endofenotip İlişkisi.....	39
2.5.2. Şizofreni, Kognisyon ve Endofenotip İlişkisi.....	39
3. GEREÇ VE YÖNTEM	41
3.1. GEREÇ.....	41
3.2. YÖNTEM.....	43
3.2.1. Psikiyatrik Görüşme.....	43
3.2.2. Biyokimyasal analiz.....	43
3.2.3. Çalışmada Kullanılan Psikiyatrik Testler.....	43
3.2.3.1. SCID.....	43
3.2.3.2. SAPS.....	44
3.2.3.3. SANS	44
3.2.3.4. CDSS.....	44
3.2.3.5. İşlevselliğin Genel Değerlendirilmesi Formu.....	44
3.2.4. Çalışmada Kullanılan Nöropsikolojik Testler.....	44
3.2.4.1. Stroop Testi.....	44
3.2.4.2. AVLT.....	45
3.2.4.3. Wisconsin Kart Eşleme Testi (WCST).....	45
3.2.4.4. İz Sürme Testi (Trail Making Test).....	46
3.2.4.5. Sayı Dizisi Testi (Digit Span Test).....	47
3.2.5. İstatistiksel analiz.....	47
4. BULGULAR.....	48
4.1. Hasta, kardeş ve kontrol gruplarında sosyodemografik özelliklerinin karşılaştırılması.....	48
4.2. Hasta, kardeş ve kontrol gruplarında bilişsel işlevlerin nöropsikolojik testler üzerinden karşılaştırılması.....	49
4.3. Hasta, kardeş ve kontrol gruplarının serum CRP düzeylerinin karşılaştırılması.....	54

4.4. Hasta, kardeş ve kontrol gruplarının serum D vitamini düzeylerinin karşılaştırılması.....	54
4.5. Hasta, kardeş ve kontrol gruplarında D vitamini ve CRP düzeylerinin ilişkisi.....	55
4.6. Hasta grubunun, hastalık özellikleri açısından karşılaştırılması.....	55
5.TARTIŞMA.....	63
6. SONUÇ.....	83
7. KAYNAKLAR.....	86

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 2.1: Şizofrenide Risk Faktörleri.....	13
Tablo 4.1: Hasta, kardeş ve kontrol gruplarının sosyodemografik özellikleri.....	48
Tablo 4.2: Grupların Stroop testi puanlarına göre karşılaştırılması.....	49
Tablo 4.3: Grupların İz Sürme Testi puanlarına göre karşılaştırılması	50
Tablo 4.4: Grupların Sayı Dizisi testi puanlarına göre karşılaştırılması.....	50
Tablo 4.5: Grupların AVL T testi puanlarına göre karşılaştırılması.....	52
Tablo 4.6: Grupların WCST puanlarına göre karşılaştırılması.....	53
Tablo 4.7: Hasta, kardeş ve kontrol gruplarının serum CRP düzeylerine göre karşılaştırılması	54
Tablo 4.8: Hasta, kardeş ve kontrol gruplarında serum D vitamini düzeylerinin değerleri.....	55
Tablo 4.9: Hasta grubuna ait tanımlayıcı özellikler	56
Tablo 4.10: Hastalara ait SANS ve SAPS ölçeği puanları	56
Tablo 4.11: Hasta grubuna ait tanımlayıcı özellikler.....	57
Tablo 4.12: Hastalarda SANS ve SAPS ölçek puanları ile AVL T puanları ilişkisi (p değeri / r değeri)	59
Tablo 4.13: Hastalarda SANS ve SAPS ölçek puanları ile Stroop test puanlarının karşılaştırılması (p değeri / r değeri)	60
Tablo 4.14: Hastalarda SANS ve SAPS ölçek puanları ile İz Sürme Testi puanlarının karşılaştırılması (p değeri / r değeri).....	61
Tablo 4.15: Hastalarda SANS ve SAPS ölçek puanları ile Sayı Dizisi Test puanlarının karşılaştırılması (p değeri / r değeri).....	61
Tablo 4.16: Hastalarda SANS ve SAPS ölçek puanları ile WCST puanlarının karşılaştırılması (p değeri / r değeri).....	62
Tablo 4.17: Hastalarda SANS ve SAPS puanları ile CRP ve D vitamini düzeylerinin karşılaştırılması (p değeri / r değeri).....	62

SİMGELER ve KISALTMALAR

ACC	: Anterior Singulat Korteks
ACH	: Asetilkolin
AİBÜ	: Abant İzzet Baysal Üniversitesi
ANOVA	: Varyans Analizi (Analysis of Variance)
AVLT	: İşitsel Sözel Öğrenme Testi
BDNF	: Brain-derived Neurotropic Factor- Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CAMP	: Katelisin Antimikrobiyal Peptidi
CAT	: Katalaz
CDSS	: Calgary Şizofrenide Depresyon Ölçeği
CHRNA7	: Alfa-7 Nöronal Nikotinik Asetilkolin Reseptör
COMT	: Katekol-O-metil transferaz
CRP	: C-Reaktif Protein
CVLT	: California Sözel Öğrenme Test
DA	: Dopamin
DHEA-S	: Epiandrosteron-sulfat
DISC1	: Disrupted in schizophrenia-1
DLPFC	: Dorsolateral Prefrontal Korteks
DSM-5	: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
EEG	: Elektroensefalografi
EPA	: Olaneikosa Pentaenoik Asit
EPUFA	: Temel çoklu doymamış yağ asitleri
GABA	: Gama-amino butirik asit
GDNF	: Glial Hücre Kaynaklı Nörotrofik Faktör
HSV	: Herpes Simplex Virüs
HVA/5-HIAA	: Homovalinik asit/ 5-Hidroksi indol asetik asit)
ICD-10	: International Classification of Disease
IL	: İnterlökin
IQ	: Intelligence Quotient
iNOS	: İndüklenebilir Nitrik Oksit Sentaz

KSB	: Kısa Süreli Bellek
LDH	: Laktat Dehidrogenaz
LDL	: Low Density Lipoprotein- Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
LVSCC A1C	: L-tipi voltaj duyarlı kalsiyum kanalı A1C
MARRS	: Hızlı Cevaplı Steroid Bağlayıcı Reseptör
MMN	: Uyumsuzluk Negatifliği (Mismatch Negativity)
MRI	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
mRNA	: messenger Ribo Nükleik Asit
NE	: Norepinefrin
NGF	: Nerve Growth Factor-Sinir Büyüme Faktörü
NMDA-R	: N-metil D-aspartat reseptör
NO	: Nitrik Oksit
NRG-1	: Nörogulin-1
NT-3	: Nörotrofin-3
PANSS	: Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği
PET	: Pozitron Emisyon Tomografisi
PTH	: Parathormon
PUFA	: Çoklu Doymamış Yağ Asitleri
PVI	: Parvalbumin Salgılayan İnternöron
SANS	: Negatif Belirtileri Değerlendirme Ölçeği
SCID	: (structured clinical interview for DSM disorders) DSM Bozuklukları için Yapılandırılmış Klinik Görüşme Envanteri
SCWIT	: Stroop Renk-Kelime Girişim Testi
SDÖT	: Sayı Dizisi Öğrenme Testi
SNP	: Tek Nükleotid Poliformizm
SOD	: superoksit dismutaz
SSS	: Santral sinir sistemi
TH	: T-Helper
TLR	: Tool Like Reseptör
TMT A/B	: İz Sürme Testi A ve B (trial making test)
TNF	: Tümör Nekroz Faktör
USB	: Uzun Süreli Bellek
VDR	: Vitamin D Reseptörü
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi

WAIS	: Wechler Yetişkin Zeka Testi (Wechlers Adult Intelligence Scale-Revised)
WCST	: Wisconsin Kart Eşleme Testi
WMS-R	: Wechsler Bellek leği-Revizyon
5-HT	: Serotonin (5-hidroksi triptamin)

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Şizofreni, kişisel ve sosyoekonomik yükü fazla olan ve kronik seyreden psikiyatrik bir hastalıktır. Hastalığın heterojen sebepleri olduğu, sıklıkla genetik ve çevresel etkileri de içeren multifaktöriyel etyolojiye sahip olduğu ileri sürülmektedir. Pozitif belirtilerin yanında özellikle, negatif belirtilerin ve bilişsel bozuklukların uzun dönemdeki etkileri, sakatlık açısından önemli sonuçlara yol açtığı görülmektedir. Bu nedenle son dönemlerde, şizofrenide bilişsel bozukluklara yapılan vurgu ve çalışmalar artmış; hastaların yaşam ve fonksiyon kalitesinde düşmeye neden olan faktörler arasında bilişsel sorunlar önemli bir faktör olarak gösterilmiştir.

Ek olarak bilişsel bozuklukların, şizofreninin diğer belirtilerine göre daha şiddetli olduğu düşünüldüğünden, şizofreni hastalarında bilişsel bozuklukların etyopatolojisini ortaya koymak amacıyla çeşitli hipotezler öne sürülmüş; bir diğer neden olan inflamatuvar faktörler konusunda çalışmalar yoğunlaşmıştır. Santral sinir sisteminde nörogenez ve nöron yıkımını içeren nöronal değişikliklere neden olan pro-inflamatuvar araçların salındığı ve bu durumun şizofreninin patofizyolojisinde rol oynadığı iddia edilmiştir. Şizofreni hastalarında, bilişsel bozukluğa neden olan nörobiyolojik faktörler arasında inflamatuvar durum ile ilişkisi olduğu öne sürülen D vitamini ve C-reaktif protein düzeyleri de araştırılmaktadır.

Yapılan çalışmalardan hareketle, otoimmün hastalıklar ve enfeksiyon hastalıklarındaki artışın, anormal bir bağışıklık tepkisine yol açtığı ve bu durumun şizofreni gelişimi için bir risk faktörü olduğu düşünülebilir. Bu nedenle, bilişsel bozuklukların, şizofrenide temel klinik belirtilerden biri olduğu düşünülürse, altta yatan kronik inflamasyonun varlığı; anti-inflamatuvar etkisiyle nöronların gelişimi üzerinde etkisi olduğu düşünülen D vitamininin ve inflamatuvar düzeyi yordadığı düşünülen CRP'nin serum seviyeleri ölçülerek şizofrenide inflamasyon ve bilişsel bozukluklar ilişkisi araştırmamızın konusu olmuştur.

Bunun yanında, şizofreni hastalarında etyolojik nedenlerin arasında önemli bir yeri olan genetik yüklülük ve endofenotiplerin rolü konusunda farklı çalışmalar yapılmaktadır. Bu amaçla endofenotipik belirteçler araştırılırken, hasta, hastaların birinci derece yakınlarının ve kontrol grupları incelenmiş olup; hasta yakınlarında da şizofreni hastalarındakine benzer şekilde farklı

alanlarda bilişsel bozuklukların görülebildiği ifade edilmiştir. Ek olarak, hasta yakınlarında artmış inflamasyon düzeyi olduğu belirtilmiştir.

Bu amaçla çalışmamızda, şizofreni hastaları, hastaların sağlıklı kardeşleri ve sağlıklı kontroller çalışmaya dâhil edilmiş ve gruplarda, bilişsel bozukluklarla inflamatuvar düzey yordayıcısı olduğu düşünülen CRP ve D vitamini düzeyleri arasındaki ilişki ve bilişsel bozukluklar ile inflamasyonun endofenotip olarak bir belirleyici olup olmadıkları incelenmiştir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.Şizofreni

2. 1. 1. Tanımı

Şizofreni, bir grup varsanı, sanrı, düşünce bozukluğu ve dezorganize konuşma gibi pozitif semptomlar, konuşmada azalma, düşünce içeriğinde fakirleşme, duygulanımda azalma, sosyal içe çekilme gibi negatif belirtiler ve dikkat, dil, bellek, yürütücü işlev bozuklukları ile karakterize psikiyatrik bir bozukluktur (1).

Şizofreni toplumda her sosyoekonomik katmanda rastlanabilir ve genel olarak 25 yaş öncesinde başlar. Hastalık kronik bir seyir izler ve tedavi edilmediği takdirde hastalarda ruhsal, sosyal, mesleki ve ekonomik alanda bozulmalara neden olarak ciddi yeti yitimine yol açar (2).

Şizofrenide, kişisel ve sosyoekonomik yükün fazla olduğu görülmektedir. Özellikle, negatif belirtiler ve hastalık seyrinde ortaya çıkan bilişsel bozuklukların uzun dönemdeki etkileri, sakatlık açısından önemli sonuçlara neden olur (3). Şizofrenide komormid durumlar sık görülmekte, sosyal açıdan da hastalar dışlanmaya maruz kalmaktadırlar. Ayrıca bu hastalarda mortalite oranlarının topluma göre iki kat daha fazla olduğu bildirilmiştir. (4).

Hastalığın nörobiyolojisi tam olarak aydınlatılamamakla birlikte genetik, nörogörüntüleme, kimyasal ve patofizyolojik araştırmalarla önemli bilgiler elde edilmiştir (1). Bu nedenle, toplumsal açıdan önemi büyük olan bu hastalığın etyolojik nedenlerinin bilinmesi, erken tanı ve uygun tedavi açısından iyi takip edilmesi; hatta önlenabilir bir bozukluk olması açısından risk grubunun belirlenebilmesi için daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

2.1.2. Şizofreninin Tarihçesi

Şizofreni hakkında oluşan klinik sorun tarih boyunca dikkatleri çekmiştir. Erken Yunan ve İbrani kaynaklarından elde edilen bilgiden bu hastalığın uzun yıllardır bilindiği anlaşılmaktadır.

17.yüzyılda Willis, 18. yüzyılda Pinel, yazdıkları yazılar ile şizofreniye ait bilgilere değinmişlerdir. 1871 yılında Hecker hebefrenik şizofreniyi, 1874’de Kahlbaum katatonik şizofreniyi tanımlamıştır (5).

Emil Kraepelin (1856-1926) ve Eugen Bleuler (1857-1939) şizofreni hakkında temel bilgilerin edinilmesini sağlamışlardır (5).Emil Kraepelin, şizofrenide gördüğü belirtileri, Belçikalı psikiyatrist Morel’in deyişini latinceleştirerek ‘dementia precox’ olarak adlandırmış; bilişsel alandaki gerilemeye dikkat çekerek erken başlangıca işaret etmiştir (5). Kraepelin, dementia praecox’u ilerleyici yıkım ve kötü sonlanım ile seyreden hastalar için tanımlarken; olumlu sonlanımı olan, hafifleyerek seyreden hastaları ise ‘manik-depresif deli’ olarak tanımlamıştır (6).

Yaklaşık 100 yıl öncesinde, Bleuler ders kitabında, bu bozukluğun mutlaka yıkımla sonlanmadığına dikkat çekerek zihin yarılmaması anlamına gelen 'şizofreni' terimini kullanmıştır (7). Bleuler, şizofreninin temel-birincil belirtilerini çağrışım ve düşünce bozukluklarını kapsayacak şekilde duygulanım, çağrışım bozukluğu, içe kapanma (otizm) ve ambivalans belirtilerini; 4-A belirtisi olarak adlandırmıştır, ikincil belirtiler arasında ise sanrı ve varsanıları tarif etmiştir (5).

Psikobiyojolojinin mucidi olan Adolf Meyer yaşam stresine gösterilen reaksiyonlara atıfta bulunarak sendromu ‘şizofrenik reaksiyon’ olarak adlandırmıştır (5).Kurt Schneider ise 1960 sonlarında, şizofrenide tanısal değere sahip birinci sıra belirtileri belirtmiştir (5). Schneider, birinci sıra belirtileri, düşünce yayılması, düşünce sokulması, kendi arasında tartışan ve yorum yapan sesler olarak tanımlamış; ek olarak bu belirtilerin sadece şizofreniye özgü belirtiler olmadığını, ancak bunların tanı koymada önemli olduğunu vurgulamıştır. Schneider ikinci sıra belirtilerle de tanı konulabileceğini ifade etmiştir (8).

Freud’un tanımlamasına göre şizofreni, “birincil özseverlik (narsisizm)” dönemine gerileme sonucunda ortaya çıkan klinik bir tablodur. Psikanalistler de, şizofrenide doğuştan bir yatkınlık olduğu, ego zayıflığına bağlı birincil narsistik duruma gerileme eğiliminin olduğunu kabul etmektedirler (9,10).

2.1.3. Şizofreni Epidemiyolojisi

Hayat boyu şizofreniye yakalanma riski tüm dünyada ortalama %1 olarak hesaplanmıştır. Bu oran sosyoekonomik düzeyi daha düşük olan kesimlerde artmaktadır (11). Şizofreninin insidansı ise; bir yılda 100.000 kişide 15-20 civarı olarak ölçülmüştür (12).

Erkeklerle kadınlar arasında prevalans açısından önemli bir fark olmadığı bilinmektedir. Cinsler arasında görülme oranı benzer olsa da hastalığın başlaması ve seyri farklılık göstermektedir. En sık ortaya çıktığı yaş dönemi erkeklerde 15-25, kadınlarda ise 25-35 yaşlarıdır ve erkek şizofrenik hastaların yarısından çoğu, kadın şizofrenik hastaların ise üçte biri ilk kez 25 yaşından önce bir psikiyatri kliniğine yatırılmaktadır. Bazı çalışmalarda erkeklerin kadınlara göre negatif semptomlarının daha fazla olduğu ve daha fazla yıkıma uğradığı; kadınlarda ise sosyal işlevlerin daha iyi seyrettiğini göstermiştir. (13,14).

Toplumsal maliyet açısından, tüm hastane yataklarının kullanımında şizofreni hastalarının yükü %25 civarındadır. Ek olarak, üretkenliğin yitimi ve sağaltımla ilişkili olarak yüksek maliyetlere (yılda 30 milyar dolar) neden olur (14).

Sosyoekonomik düzeyi düşük olan bireylerde prevalans daha yüksek iken; evlilerde, bekar ve dullara göre daha düşük olduğu ve evliliğin hastalığa karşı koruyucu bir faktör olduğu iddia edilmiştir (13,14). Başka bir çalışmada da şizofreni hastalarının bekar olduğu ve boşanma olasılığının daha yüksek olduğu belirtilmiştir (9). Sosyoekonomik düzey açısından ise, daha çok stresör yaşanması, stres olduğunda başa çıkma konusunda yeterli desteği sağlayamamaları, enfeksiyon ajanlarına daha fazla maruz kalmaları ve uygun tedavi imkanı elde edememeleri ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür (5). Şizofreni çalışmalarında kuvvetli bir bulgu da şizofreni hastalarının sıklıkla kış ve ilkbaharın ilk aylarında doğmuş olduklarını göstermektedir. Viral ve ya beslenmeye bağlı etkilerin mevsimsel değişiklikte etkisinin olabileceği iddia edilmiştir (5).

2.1.4. Şizofreninin Etyolojisi

Şizofreni, heterojen sebepleri olan genetik ve çevresel etkileri de içeren multifaktöriyel etyolojiye sahip nörobiyolojik bir hastalıktır (15). Şizofreni tek bir hastalık olarak düşünülse de, benzer belirtileri içeren farklı bozukluklar bir arada görülebilir (5).

Hastalığın etyolojisine yönelik çoklu hipotezler mevcuttur; bu hipotezlerden ön plana çıkanlar genetik yatkınlık ve epigenetik faktörlerdir (16). Şizofreninin nedenleri ve progresyonu konusundaki yetersiz bilgi, bunun yanı sıra klinik belirtilerdeki heterojenite hayvan çalışmaları için model oluşturmayı zorlaştırmaktadır. Deneysel şizofreni araştırmalarında genetik model temelinde, gelişimsel ve farmakolojik modeller kullanılmıştır. Gelişimsel model, yapısal anormalliklerin ontogenez döneminin erken bir aşamasında hasar oluşumu varsayımına dayanır (16). Farmakolojik modelde ise, dopaminerjik ve glutamaterjik sistemler ile ilgili nörotransmitter sistemlerdeki değişiklikler üzerinde durulmaktadır (17).

Şizofrenide etyoloji, stres-yatkınlık modeli, çevresel ve psikososyal faktörler, enfeksiyöz ve inflamatuvar faktörler ve biyolojik etmenler gibi alt başlıklarla incelenmektedir.

2.1.4.1. Stres-Yatkınlık Modeli

Biyolojik-psikososyal ve çevresel etkenlerin karşılıklı etkileşiminin ifadesi olarak stres-yatkınlık modeli; hastalığa yatkınlığı olan kişilerde, stres içeren çevresel etkilere bağlı olarak şizofrenide görülen belirtilere benzer türde psikotik belirtilerin görüldüğünü ifade eder. Bu tanımlamaya göre biyolojik temeldeki bozukluk; psikososyal stres (stresli aile ve ya iş ortamı), madde kullanımı ve travma gibi epigenetik etkilerle şekillenmektedir (5).

2.1.4.2. Çevresel ve psikososyal faktörler

Etyolojik açıdan yapılan çalışmalar, daha çok sosyal ve genetik faktörler üzerine yoğunlaşmaktadır. Bu açıdan genel popülasyonda bulunan temel risklerden biri de, sosyal ve biyolojik faktörlerin devamlılık göstermesidir (18).

Şizofreni gelişiminde başlıca yatkınlığı sağlayan nedenler arasında gösterilen genetik nedenler; tek yumurta ikizlerinde bile, hastalık diskordans varlığı % 40-55 oranında olması nedeniyle yatkınlığı açıklamaya yetmediğinden, hastalığın oluşumunda çevresel etkilerin rolüne açıklık getirme zorunluluğu doğmuştur.(19).

Psikososyal etkenlerden etkilenen kalp-akciğer gibi diğer organlarda da gelişebilen hastalıklara benzer şekilde beyin de bu psikososyal etkilerden etkilenmesiyle, şizofreninin meydana gelebileceği düşünülmektedir. Psikodinamik kuramlar, sorunun kişinin ruhsal yapısını nasıl

etkilediği konusunda bize yardımcı olmaktadır. Bu açıdan Freud, şizofreni hastalarında erken dönemlerde gelişen fiksasyon ile belirtilere neden olarak gördüğü ‘ego kusurundan’ söz etmiştir. Bu nedenle kişilik gelişimi sırasında dezorganizasyona duyarlılık gelişir. Diğer kişilerle çatışma ve sonrasında früstrasyona yanıt olarak ortaya çıkan ‘regresyon’ şizofreninin oluşumunda rol oynayabilmektedir (5). Bu nedenle, bazı kuramlar psikososyal etken olarak aile içi ilişkilere yönelmiştir. Şizofreni hastasının aile içindeki patolojiyi yansıttığını düşünenler olmuştur. Bu kurama göre çocukla yakın ilişkiye giren anne-babadan biri, eşte bulamadığı doyumu, çocukta bulmaya çalışır (20).

Şizofreni hastalarının çocukluk döneminde de psikolojik sorunlar yaşadığı öne sürülmüş; çocukken daha fazla davranışsal sorun saptanmıştır. Konuşma-dil ve okumada bozukluklar, arkadaş ilişkilerinde zorluk olduğu ifade edilmiştir (20).

Öğrenme kuramlarına göre ise, şizofreni olan bireylerin mantık dışı tepki ve düşüncelerini çocukluğunda, emosyonel sorunları olan ebeveynlerinden öğrendikleri ileri sürülür (5).

Bazı kuramlar, endüstrileşme ve şehirleşmenin de şizofreni etyolojisine katkıda bulunan sebepler arasında olduğunu varsaymaktadır (5).Yapılan araştırmalarla, genetik faktörlerin yanı sıra çevresel faktörler arasında sayılan, enfeksiyöz ve inflamatuvar süreçler hastalık etiyolojisine ve patogeneze potansiyel katkıda bulunan faktörler olarak tespit edilmiştir (21).

2.1.4.3. İnflamatuvar Faktörler

Şizofrenide, çevresel uyaranlara verilen reaksiyonlar nedeniyle beyin mikrovasküler sistemde oluşan hasara karşı gelişen inflamatuvar reaksiyonların santral sinir sisteminde (SSS) metabolik anormallikler oluşturduğu iddiası mevcuttur (22). Şizofreni etyopatogenezinde enfeksiyöz durumlar ve inflamatuvar süreçlerin araştırılmasında inflamatuvar markerlar, gösterge olarak çalışmış ve birçok veri elde edilmiştir.

Fetüsün inflamatuvar modülatörlere maruz kalmasıyla fetal beyin gelişimindeki aksamalar sonucunda şizofreni, otizm veya parkinson, alzheimer ve multipl skleroz gibi nörolojik hastalıkların gelişme riskini arttırdığını ileri sürmektedir (23).

Birçok şizofreni yatkınlık genlerinin, hipoksiyle düzenlendiği bilinmektedir. Bu nedenle genlerin yatkınlık oluşturan etkileri ve hipoksik obstetrik komplikasyonlar arasında yakın ilişki olduğu ve bu durumun şizofreni gelişim riskini arttırdığı düşünülmektedir (24).

Bir çalışmada, santral sinir sisteminde mikrogial hücrelerin aktive olmasıyla, nörogenez ve nöron yıkımını içeren nöronal değişikliklere neden olan pro-inflamatuar sitokinlerin salındığı ve bu durumun şizofreninin patofizyolojisinde rol oynadığı iddia edilmiştir (26).

Başka bir çalışmada, gebelik sırasında pro-inflamatuar sitokin olan interlökin-8 (IL-8) seviyelerindeki artışın, bu annelerin çocuklarında şizofreni gelişme riskinde artış ile ilişki olduğu ve bu artışın risklerden bağımsız olarak gerçekleştiği saptanmıştır (25).

Şizofreni hastalarında, viral etyoloji kaynaklı immun cevapta T-Helper-1 (TH1) ve T-Helper-2(TH2) arasındaki dengenin TH2 yönüne kaydığı bildirilmiştir (27). Buna ek olarak, MHC (major histocompatibility complex) kompleksinin yerleştiği 6p21.3-22.1 kromozomunda şizofreni ile ilişkili bölgeler saptanmıştır. Bu durum, MHC bölgesinin hem immun cevap hem de şizofreni riski ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Bu mekanizmanın beyin gelişimi, bellek ve kognisyon ile ilişkili yollarda bozukluğa yol açtığı düşünülmektedir (28).

Ayrıca, yağ asidi metabolizmasındaki bozuklukların şizofreni etiyolojisinde rol alabileceği iddia edilmektedir. Psikotik bozukluklar için ultra yüksek riskli olan bireylerde gösterilmiş olan omega-3 çoklu doymamış yağ asitleri (PUFA) düzeylerindeki azalmanın, membran akışkanlığında azalmaya ve reseptör yanıtları üzerinde değişikliğe yol açtığı bildirilmiştir.(29). Omega-3 PUFAlar, aynı zamanda, şizofreni patofizyolojisi ile ilişkili dopaminerjik ve serotonerjik sistemleri ile etkileşim içinde olduğu düşünülmektedir.

Bir çalışmada, şizofreni hastalarında bakılan glutatyon seviyeleri, kontrol grubuna göre düşük saptanmış, ayrıca yine aynı çalışmada, omega-3 PUFA alt tipi olan olaneikosa pentaenoik asitin (EPA), ilk atak psikotik hastaların temporal loblarında glutatyon artışını sağladığı ifade edilmiştir (30).

Bağıışıklık sistemindeki bozulmaların, N-metilD-aspartatreseptör (NMDAR) fonksiyonunu etkilediğı düşünölmektedir. Anti-NMDAR ensefaliti olan kişilerde sıklıkla psikotik bulgulara da rastlandığı(31) ve şizofreni tanısı almış hastalarda da NMDA reseptörlerine karşı oluşan antikorlar saptandığı bildirilmiştir (32).

Şizofreni etyolojisinde, epidemiyolojik bulgular, prenatal viral, bakteriyel ve protozoal enfeksiyonlara maruz kalmanın, nörogelişimsel şizofreni hipotezine katkı sağlamaktadır. Özellikle influenza, polio, kızamık, varicella-zoster virus, kızamıkçık ve Herpes simplex (HSV) Tip 2 virusları ile bir protozoo olan Toxoplasma gondii, merkezi sinir sistemini etkileyen ve yapısal hasara yol açan enfeksiyon ajanlarıdır. Bu nedenle son yıllarda bu etkenlerin, şizofreni veya diğer psikiyatrik hastalıkların ortaya çıkmasından sorumlu olabileceğı düşünölmektedir (33,34).

Bu çalışmalardan hareketle, otoimmün hastalıklar ve enfeksiyon hastalıklarındaki artışın, anormal bir bağışıklık tepkisine yol açtığı ve bu durumun şizofreni gelişimi için bir risk faktörü olduğu düşünölebilir.

2.1.4.4. Genetik Faktörler

Şizofreni gelişim etyolojisinde genetik faktörlerin etkisi, aile-ikiz-evlat edinme çalışmaları ile ortaya koyulmaya çalışılmıştır. 1930'lu yıllardan beri, şizofreni tanısı alan bir yakına sahip olmanın risk faktörü olduğu ile ilgili çalışmalar yapılmıştır. Şizofreni oluşumunda altta yatan genetik faktörlerin belirlenebilmesi, genetik ve çevresel faktörlerin dopamin disregölasyonu üzerine etkileri anlayabilmek için yapılan çalışmalar da, son yıllarda giderek artmıştır (11).

Şizofrenide, genel popülasyondaki %1 görölme sıklığı iken, şizofren hastanın monozigot ikizinde bu oran % 47'ye yükselmektedir (5). Çocukta şizofreni görölme riski açısından görölme oranları, iki ebeveynde de şizofreni tanısı mevcut ise %40, bir ebeveyn şizofreni hastası ise %12 saptanmıştır. Şizofreni hastasının ikiz olmayan kardeşinde risk %8 iken, şizofreni hastasının dizigot ikizinde görölme riski %12 olarak verilmiştir (13).

Moleküler biyolojik tekniklerin kullanılması ve genetik analizlerin yapılmasıyla, şizofreni ile sıklıkla ilişkili bulunan kromozomlar 5,11 ve 18. Kromozomların uzun kolları ile 19. Kromozom kısa kolu ve X kromozomudur (5).

Genetik çalışmaların büyük bir kısmı, dysbindin, neuregulin-1, COMT, BDNF ve DISC1 aday genleri üzerine yoğunlaşmakta ve şizofreni fizyopatolojisindeki rolleri araştırılmaktadır (11). Genetik araştırma amaçlı, şizofreni hastalarında bakılan alfa-7 nöronal nikotinik asetilkolin reseptör (CHRNA7) subunit gen varyansı, kontrol grubuna göre daha sık olarak saptanmıştır. CHRNA7 genlerinin algı bozuklukları ile ilişkisi olduğu, tekrarlayan işitsel uyarıların inhibisyonunda rol aldığı düşünülmektedir (35).

2.1.4.5. Nörokimyasal araştırma bulguları ve Nöral Devreler

Yapılan çalışmalarda, nörogelişimsel anormallikler ile ortaya çıkan dopamin, glutamat, serotonin, Gama-amino butirik asit (GABA) ve noradrenalin nörotransmisyonundaki bozukluklar, şizofreni patogenezinde önemli nedenler olarak kabul edilmiştir (36,37).

2.1.4.5.1. Dopamin (DA)

Dopamin hipotezine göre, mezolimbik yolakta dopaminerjik (D2) nöronların aşırı aktivitesine yol açan nörogelişimsel anormallikler, psikozun pozitif semptomlarının oluşmasına yol açarken; azalmış mezokortikal dopaminerjik (D1) nöron aktivitesi ise, şizofrenide negatif, bilişsel ve afektif belirtilere neden olmaktadır (38). Ek olarak, tuberoinfundibuler sistemdeki dopamin reseptör blokajı da prolaktin salınımında artış ve antipsikotik tedavi yan etkilerinden sorumlu hormonal değişikliğe neden olmaktadır (39).

Dopamin reseptörlerinden, D2, D3, D4 reseptörlerindeki duyarlılığındaki artış ve aşırı uyarılma pozitif belirtilere neden olduğu; D1 ve D5 reseptörlerindeki işlev bozukluğu ve uyarım azalmasının da negatif belirtiler ve bilişsel işlevlerdeki kayıptan sorumlu olduğu düşünülmüştür (40).

Antipsikotik tedavi sırasında ortaya çıkan mezokortikal DA antagonizması, sedatif etki oluşturan histamin antagonizması ve en önemlisi de kolinerjik yolların blokajı yoluyla bilişsel bozuklukların şiddetlendiği görüşü oluşmuştur (41).

2.1.4.5.2. Glutamat

Dopaminin glutamaterjik nöronlar üzerindeki modüle edici etkisi ile dopaminerjik sistemde meydana gelen fonksiyon bozukluğunun, NMDA reseptörleri üzerinden glutamaterjik nörotransmisyonu etkileyebileceği düşünülmektedir. Dolayısıyla, dopaminerjik nörotransmisyonda disregulasyona ek olarak NMDA reseptörlerinin hipofonksiyonu, şizofreninin çekirdek mekanizmalarından biri olarak kabul edilmektedir (42). Böylece, NMDA reseptörlerinde gelişen hipofonksiyona bağlı glutamat nörotransmisyonundaki bozukluk, öne çıkan şizofreni etyopatogenezinin ait hipotezlerden biridir (32).

Glutamat antagonisti olan fensiklidinin akut alınmasıyla, şizofreniye benzer bir sendromun ortaya çıkması da şizofreni etiyojisinde glutamatın etkisi olduğu varsayımını desteklemektedir (43).

Hipokampusten (alfa 7 nikotinik) ve orta beyin yapılarından (muskarinik) başlayan kolinerjik iletimdeki yetersizlik, glutamaterjik ileti düzenlenmesinde bozulmaya yol açarak bellek kayıplarına neden olmaktadır (44).

Redoks dengesi, nöroimmun bozukluklar ve glutamat sistemindeki işlev bozuklukları, kortikal ve hipokampal parvalbumin salgılayan internöronların (PVIs) normal gelişimini bozduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Parvalbumin, aksonlar çevresinde miyelin kılıfları oluşturan oligodendrositler üzerinde bulunarak nöronal senkronizasyonun hızlı bir şekilde olmasını sağlamak ve sinyal iletimini hızlandırmaktadır. PVI ve oligodendrositlerin anomalileri yaygın olarak şizofrenide tanımlanmıştır. Bu durumun bilişsel, duygudurum ve sosyal alanlarda bozulmalara neden olan anormal beyin bağlantılarına neden olduğu kabul edilmektedir (45).

2.1.4.5.3. Serotonin (5-hidroksi triptamin) (5-HT)

Serotonin, beyinde rafe çekirdeklerindeki nöron gövdelerinde yoğun olarak bulunurlar ve aksonlar aracılığıyla kortekse ve subkortikal yapılara ulaşırlar (46). Serotonin, beyinde yaygın dağılım gösterdiğinden ve farklı reseptör aktiviteleri olması nedeniyle uzun zamandır şizofreni patofizyolojisinde araştırma konusu olmuştur. Serebral kortekste, özellikle de anterior singulat korteks ve dorsolateral prefrontal lobda aşırı serotonin artışının, şizofreni patogenezinin katkıda

bulunabileceği düşünülmektedir (47). Bu yaklaşımı destekler nitelikte atipik antipsikotiklerin 5-HT-2A reseptörü üzerinden etki ettiği gösterilmiştir (48).

5-HT2 reseptörlerinin blokajı yoluyla etki eden atipik antipsikotiklerden biri olan klozapinin D2 reseptörlerine bağlanma oranı daha düşüktür. Beyin omurilik sıvısında (BOS) HVA/5-HIAA (homovalinik asit/5-hidroksi indol asetik asit) oranları daha düşük olan hastaların klozapine daha iyi yanıt verdiği bildirilmiştir; bu durum dopamine/serotonin dengesinin serotonin lehine kaydığı bilgisini desteklemektedir (39).

2.1.4.5.4. Norepinefrin (NE)

Noradrenerjik sistemin dopaminerjik aktiviteyi düzenlediğini öne süren veriler sayesinde, noradrenerjik sistemdeki anormalliklerin, şizofreni hastalarında sıklıkla relapsları arttırdığı ileri sürülmüştür. Şizofreni hastalarında yapılan çalışmalarda, beyinde ve beyin omurilik sıvısında noradrenalinin arttığı ve bu durumun dopamin artışına yol açtığı bildirilmiştir (49).

2.1.4.5.5. GABA (Gama-amino butirik asit)

Teorik olarak beyinde inhibitör mekanizma üzerinden etki gösteren GABA'nın azalması, dopaminerjik ve noradrenerjik nöronlar üzerindeki inhibisyonu ortadan kaldırarak, hiperaktivasyona yol açmaktadır. Yapılan çalışmalarda, bazı şizofreni hastalarında, hipokampüste azalmış GABA'erjik aktivite saptanmıştır (43).

2.1.4.6. Nörogelişimsel Etkenler

Nöro-gelişimsel varsayımları içeren hipotezler genel olarak, beynin prenatal ve ya perinatal erken gelişim döneminde beyin hasarı geliştiğini ve ileriki dönemde psikotik belirtilerin oluştuğunu ileri sürmektedir. Şizofrenide, dorsolateral prefrontal korteks ve subkortikal yapılar arasındaki devrelerde bağlantı bozukluklarının olduğu ve genetik-epigenetik etmenlerin de etkisiyle nörogelişimsel bir patoloji meydana geldiği düşünülmektedir (48).

Şizofreni hastalarının hipokampal ve entorinal kortekslerinde gelişimin ileri evrelerine meydana gelmesi beklenen nöron göçünün hatalı olması nedeniyle hücre yapılanmasının hatalı bir şekilde geliştiği; temporal ve frontal lobların beyaz cevherlerindeki nöronların dağılımında oluşan değişikliklerin de hatalı göçe neden olduğu bildirilmiştir. Bu durumun programlanmış hücre

ölümünde değişikliğe neden olarak hastalığın etyolojisinde önemli bir neden olduğu düşünülmektedir (50).

Benzer şekilde şizofreni patogeneğinde, frontal kortekste ve limbik yapılarda anormal nöronal gelişim ve / ve ya nöronal devrelerde re-organizasyon olduğu düşünülmektedir. Bu yapılarda, aynı zamanda BDNF (brain-derived neurotropic factor) ve NGF (nerve growth factor) de dâhil olmak üzere, nörotrofinlerin en üst düzeyde olduğu bildirilmiştir (51). Farklı beyin yapılarında nörotrofik faktörlerin konsantrasyonundaki bu değişiklik, vitamin D yokluğundaki modelde de saptanmıştır. Vitamin D; beyin gelişimi üzerinde nörosteroidlere benzer etkisiyle direk rol alır. Gelişimsel D vitamin eksikliği olan farelerde beyin anatomisinde hafif distorsiyon, lateral ventrikül volümünde artma, hücre diferansiyasyonunda azalma ve nörotrofik faktör üretiminde azalma tespit edilmiştir (52).

2.1.4.6.Nöroendokrin Yaklaşım

Psikiyatrik hastalıklar ve hormonal düzensizlikler arasındaki ilişki, uzun yıllardır çalışılan bir konudur. Bu konuda yapılan çalışmalarda, şizofreni hastalarında Hipotalamo-Pituitar-Adrenal (HPA) ekseninde anormallikler tespit edilmiştir (53).

Şizofrenik hasta alt gruplarında Deksmetazon Süpresyon testi anormallikleri bildirilmiştir. Bazı çalışmalarda LH/FSH konsantrasyonlarının azaldığını ifade eden veriler de mevcuttur. GnRH ve TRH uyarısına prolaktin ve büyüme hormonunun artışında cevapta azalma olduğu ifade edilmiştir (5). Yapılan başka bir çalışmada, şizofreni hastaları, onların birinci derece yakınları ve kontrol grubu kortizol/dehidroepiandrosteron-sulfat (DHEA-S) oranları açısından karşılaştırılmış; hasta ve hasta yakınları gruplarında serum kortizol düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek saptanmıştır, DHEA-S düzeyleri ise sadece hasta grubunda anlamlı derecede yüksek saptanmıştır (54).Şizofreni gelişimine neden olan bu etkenler ek olarak Tablo 1’de verilmiştir.

Tablo 2.1: Şizofrenide Risk Faktörleri

Sosyal	sosyal izolasyon ve dışlanma, göç, sosyal-komşuluk ilişkileri
Çevresel	Kannabis kullanımı, kimyasal patojenler, yoksulluk-açlık
Ailesel	Çocukluk travmaları, aile içi sorunlar
Nörogelişimsel	Doğum mevsimi, obstetrik komplikasyonlar, D vitamini eksikliği, prenatal enfeksiyonlar
Ekonomik	Sosyo-ekonomik durum, gelişmekte olan ülkede yaşama
Diğer	cinsiyet

2.1.5. Tanı ve Klinik Özellikler

Şizofrenide, bilinç ve yönelim gibi en temel bulgular dışında hemen her türlü belirti ve bulgu ile karşılaşılabilir. Şizofrenide görülen her bir bulgu ve belirti diğer psikiyatrik ve nörolojik hastalıklarda da görülebilir. Bu açıdan, şizofreni tanısı koyabilmek için hastanın tıbbi ve psikiyatrik öyküsü, aile ve sosyal geçmişi hakkında ayrıntılı bilgi almak, yakınları ile de görüşme yapmak, ayrıntılı bir ruhsal durum muayenesi gerçekleştirmek son derece önemlidir (8).

2.1.5.1. Klinik Görünüm

2.1.5.1.1.Düşünce Bozuklukları

Şizofrenide görülen düşünce bozuklukları; düşünce içeriği, düşüncenin oluşumu ve çağrışım hızıyla ilişkilidir. Formel düşünce bozukluğu, düşünce içeriğinde fakirleşme, çağrışımlarda çözülme ve enkoherans belirtilerinden bazılarıdır (20).

Düşünce içeriğindeki bozulmayla ilişkili olan sanrı; herkesin inandığının aleyhine açık kanıtlar olmasına ve düşüncenin doğruluk payı olmamasına karşın, kişinin doğru olmayan yoruma dayalı yanlış inanışlarıdır. Düşünce yayılması, düşüncelerinin başkalarının duyulması, kafasına düşünce sokulması, düşünce çekilmesi gibi inanışlar görülebilir; bunlara etkilenme sanrıları da denilmektedir (14). Ek olarak, şizofrenide, kötülük görme (perseküsyon), üstüne alınma (referans) ve bizar nitelikteki sanrılar sık görülür (44). Görsel, dokunsal, koku ve tat varsanıları görülebilmektedir; ancak bu tür varsanılar organik ruhsal bozukluklarda daha sık görülür (20,49).

2.1.5.1.2.Algı Bozuklukları

Herhangi bir uyaran olmadığı halde algılanan duyumlara varsanı denilmektedir. Şizofrenide özellikle yorum yapan, emir veren sesler, birbiriyle konuşan sesler olmak üzere en sık işitsel varsanılar görülür (44). Duyulan sesler, tehdit edici, alay eden, suçlayıcı ve ya cinsel içerikli olabilir (49).

2.1.5.1.3.Duygulanım Bozukluğu

Şizofrenide duygulanım, sıklıkla uygunsuz, ileri derecede oynak, yüzeyelleşmiş ya da küntleşmiş olabilir. Anhedoni (zevk alamama) sık görülür (20).

2.1.5.1.4. Davranış Bozukluğu

Bunlar genelde başkalarının dikkatini çekecek kadar tuhaf, basit sosyal kurallara aykırı, kişinin sosyal durumu ile uyumsuz davranışlardır (44). Ağır durgunluk hali, taşkınlık ve aşırı hareketlilik, ilgisizlik şeklinde de olabilir. Motor davranış bozukluğu, çevreye karşı hareketlerin tamamen azalması şeklinde olabilir; buna katatonik stupor denir. Ek olarak, katatonik davranışta, ekstremitelere ve ya bedene bir şekil verildiğinde bu şeklin uzun süre aynen korunmasına ‘bal mumu esnekliği’ denir (49). Amaca yönelik eylemlerde azalma ve dürtü kontrolünde azalmaya bağlı saldırgan ya da bizar davranışlar görülebilir (20).

2.1.5.1.5.Bilişsel Bozukluklar

Şizofreni hastalarında başta dikkat, bellek ve öğrenme, sözel bellek, yürütücü işlevler olmak üzere birçok bilişsel alanda hafif-orta şiddette gerileme saptanmıştır (44). Pozitron emisyon tomografisi (PET) kullanılarak yapılan çalışmalarda, düşük D2-reseptör bağlanması olan olguların bilişsel performansı değerlendirilmiş ve düşük reseptör bağlanması ile ilişkili bulunmuştur (55). Buna ek olarak, antipsikotik ilaçlar yaygın olarak kolinerjik sistem gibi bilişsel fonksiyon için önem taşıyan diğer nörotransmitter sistemleri etkilediği bilinmektedir (56).

2.1.5.1.6. Özkıym

İntihar düşüncesi ve davranışı ile psikiyatrik bozukluklar arasında yakın ilişki olduğu bilinmektedir. Psikiyatrik hastalarda intihar davranışının görülme sıklığı diğer gruplara göre 5-40 kez daha fazladır. Şizofrenide ise intihar hızı oranı %10 olarak verilmektedir (57). Bu nedenle, şizofreni hastalarında özkıym düşüncesi varlığı iyi değerlendirilmelidir. Duygulanımdaki küntleşme ve ilaca bağlı olarak değerlendirilen depresyon, intihar riskinin en fazla atlandığı durumlardır. Kendisini öldürmesini söyleyen işitsel varsanılar, yaşanan ruhi sıkıntıdan kaçma ihtiyacı, boşluk hissi intihar düşüncesini tetikleyebilir. İntihar girişimi açısından risk faktörleri; kişinin hastalığının farkında olması, erkek olma, genç olma, eğitim

düzeyinin yüksek olması, daha önce de özkıyım girişiminde bulunma öyküsü, nüks sonrası düzelme, yalnız yaşama olarak sıralanabilir (5).

2.1.5.1.7.Şizofrenide Diğer Bulgular

Nörolojik Bulgular: Lokalize ve lokalize olmayan nörolojik belirtiler, şizofreni hastalarında diğer psikiyatrik bozukluklara göre daha sık görülür. Lokalize olmayan belirtiler arasında, disdiadokokinezi, astereognazi, ilkel refleksler, azalmış el becerileri şizofreni hastalarında sık görülmektedir. Stereotipiler, grimas, ince motor becerilerde bozulma ve anormal hareketler de saptanmaktadır. Nörolojik belirti ve bulguların olması, kötü prognozla ilişkilendirilmiştir (5).

2.1.5.2. Şizofrenide beyin görüntüleme araştırma bulguları

Şizofreni popülasyonunda bilgisayarlı tomografi (BT) kullanılarak yapılan ilk araştırmalar, şizofreninin biyolojik yönü ile ilgili erken verilerin elde edilmesini sağlamıştır. Sıklıkla gözlenen bulgu, lateral ve üçüncü ventriküllerde genişleme ile kortikal hacimde bir miktar azalma bildirilen veriler arasındadır. Çoğu BT çalışmasında, saptanan anormallikler, negatif ve defisit bulgu varlığı, nöropsikiyatrik bozukluklar, antipsikotiklerle daha fazla ekstrapiramidal belirti ortaya çıkması gibi durumlarla ilişkili bulunsa da, bütün BT çalışmaları bu durumu onaylamamıştır. Ek olarak, BT’de bildirilen bu anormallikler, duygudurum bozukluğu, alkol kullanım bozukluğu, demans gibi patolojilerde de saptanabildiğinden şizofreniye özgü olarak değerlendirilememiştir (5).

T1 ağırlıklı Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRI) kullanılarak yapılan çalışmalarda da bu bilgiler saptanmış; ek olarak amigdala-hipokampal ve parahipokampal girus hacimlerinin azaldığı saptanmıştır. Bazı çalışmalar da, limbik sistem hacim azalması saptamış ve psikopatolojinin derecesi ile ilişkilendirmiştir (5).

Pozitron Emisyon Tomografi (PET) ile yapılan bazı çalışmalarda, frontal loblarda hipoaktivite, serebral kortekse göre bazal ganglionlarda hiperaktivitesaptanmıştır. Bazı çalışmalarda anormal aktivasyon sonuçları tekrarlanamamıştır. İkinci tür, D2 reseptörlerinin miktarı açısından radyoaktif ligandlar kullanılarak yapılan PET çalışmalarında, çelişkili olmakla birlikte, bazal ganglionlarda D2 reseptör artışı bildirilmiştir (5).

2.1.5.3. Şizofrenide elektrofizyolojik araştırma bulguları

Elektrofizyoloji: Şizofreni hastalarında, elektroensefalografik çalışmalarda çoğu hastada anormal kayıtlar, aktivasyon işlemleri aşırı duyarlılık, azalmış alfa aktivitesi, normalden çok epileptiform aktivite, teta ve delta aktivitesinde artış, sol taraf anormalliklerinde artış saptanmıştır (128). Kompleks parsiyel epilepsisi olan hastalarda, özellikle temporal lobları tutan nöbetlerde, şizofreni benzeri psikotik tablonun daha sık görüldüğü bildirilmiştir (5).

Uyarılmış Potansiyeller: Şizofreni Hastalarında en fazla çalışılan potansiyel, P300 dalgasıdır. P300 dalgasının ana kaynağı, medial temporal lobların limbik sistem yapılarına yerleştirilebilir. Şizofren hastalarda, kontrol grubuna göre P300 dalgaları daha küçüktür ve daha geç oluşmaktadır. P300 dalgasındaki anormallikler, şizofrenide etkilenmiş ana-baba ve risk altında olan çocuklarında da bildirilmiştir (5).

Şizofrenide, bozuk olduğu bildirilen diğer potansiyeller, N100 dalgası ve bağımlı negatif değişimdir. Uyarılmış potansiyel verileri, şizofreni hastalarında üst kortikal düzeyde bilgi işlemenin azaldığı durumları kompanse etmek için oluştuğu düşünülmektedir (5).

2.1.5.4. Şizofrenide nöropsikolojik araştırma bulguları

Şizofrenide nöropsikolojik işlevler ile ilgili birçok araştırma mevcuttur ve bu çalışmalar öncelikle kronik hastalarla ile yapılmıştır. Kronik şizofrenide uzun süre kullanılan antipsikotik tedavisi, uzun süreli kurumda kalma, hastalık sürecinin kendisi ya da bu faktörlerin bir kombinasyonu bilişsel yetilerde bozukluğa yola açabileceğinden, bu tür çalışmalar bir bakımdan sınırlı kalmaktadır (58).

Şizofrenide bilişsel bozukluklara yapılan vurgu ve çalışmalardaki artışın sebebi, hastaların yaşam ve fonksiyon kalitesinde düşmeye neden olan faktörler arasında bilişsel sorunların önemli bir faktör olarak karşımıza çıkmasıdır. Ek olarak bilişsel bozukluklar, varsanı, sanrı gibi şizofreninin diğer belirtilerine göre daha şiddetli olabilmektedir (59).

Şizofrenide yapılan araştırmalarda, bilişsel anormalliklerin hastalığın daha erken döneminde ortaya çıktığı görülmektedir. Kraepelin 1913 yılında, hastalardaki zihinsel işlevselliğin önemli derecede azalmış olduğuna dikkat çekmiş ve hastaların dikkatinin dağınık olduğunu ve düşüncelerini akıllarında tutamadıklarını belirtmiştir (60). Rapaport, antipsikotiklerin kullanımından önceki dönemde de hastaların, yargılama, konsantrasyon, planlama yeteneği,

kavram oluşumu ve bellek fonksiyonlarında, kontrol grubuna göre daha kötü sonuçlar verdiğini bildirmiştir (61).

Nöropsikolojik çalışmalar göstermiştir ki; şizofrenide en önemli kognitif bozukluklar, dikkat dağınıklığı, asosiasyon kaybı, sosyal olarak uygunsuz davranış ve yürütücü işlev bozukluğu olan hastalarda görülmektedir (62).

Liddle'ın şizofreni sınıflamasında yer alan ve dilde fakirlik, duygu küntlüğü ve spontan hareketlerde azalma ile tanımlanan psikomotor fakirlik sendromu, izleyen çalışmasında uzun süreli bellek -özellikle episodik bellek- ve soyut düşünme süreçleri ile ilişkili bulunmuştur. Psikomotor fakirlik sendromu, şizofreninin negatif / pozitif semptomlar sınıflamasındaki negatif semptomları içermektedir (63).

Paranoid şizofrenide hastaların, çevreden gelen uyarıyı katı şemalarla değerlendirdiği; duyuşsal bilgiyi gereğince kullanamadıkları, sanrılarına uygun düşen bilgiyi aldıkları, uymayanları ise sanrılara uyacak şekilde özümledikleri bildirilmiştir. Bu durum yapılan çalışmalarda, paranoid şizofreni hastalarının, yapılan WCST'de yüksek perseverasyon puanları aldığı gösterilerek desteklenmiştir (64).

Fizsdon ve arkadaşları, şizofreni ve şizoaffektif bozukluğu olan hastaları yürütücü işlevler, sözel ve sözel olmayan bellek, işlem hızı ve sosyal kognisyon açısından karşılaştırmıştır. Sosyal kognisyon; bireyin kendisi, diğerleri, sosyal konumları ve ilişkileri hakkında nasıl düşündüğü olarak tanımlanmıştır. İki grup arasında temel bilişsel testlerde farklılık bulunmazken, sosyal kognisyon alanında şizoaffektif grubun daha iyi performans gösterdiği bildirilmiştir. Sonuçlar, iki hastalığın ayrımında sosyal kognisyonun kullanılabileceği şeklinde yorumlanmıştır (65).

Negatif belirtilerin ön planda olduğu defisit sendromlu şizofreni hastalarından oluşturulan bir grup ile non-defisit şizofrenili bireyler, kontrol grubuyla karşılaştırılmış; şizofreni hastaları daha kötü bir performans sergilemiştir, saptanan bu bozukluk, erken (ilk dört kartta) WCST kart denemesi açısından defisit sendromlu hastalarda, non-defisit şizofreni grubuna göre anlamlı derecede daha fazla saptanmıştır (66).

Serebellumun kompleks davranış süreçleriyle ve bilişsel süreçlerle olan ilişkisi uzun zamandır çalışılan konulardan birisidir. Şizofreni hastası bireyler ve kontrol grubunun incelendiği bir başka çalışmada ise, sensorimotor fonksiyonda önemli rol oynayan I, IV ve V numaralı serebellar lobüllerde beyaz cevher bütünlüğünde azalma olduğu öne sürülmüştür (67). Serebellum cerrahisi geçiren hastalarda yürütücü işlevleri araştıran başka bir çalışmada ise, serebellumun bilişsel süreçlerle ilgili ağlardaki rolünü ortaya koymuştur (68).

2.1.6.Tanı Kriterleri

Şizofreni tanısı, klinik görünüm ve tıbbi öyküye dayanır. Testler, tanı desteklenmesi ve ya ayırıcı tanı amaçlı kullanılabilir; bu açıdan tanı klinik bulgulara dayanmaktadır. Tanı koyulma süreci, özel geliştirilmiş kriter kalıpları kullanılarak daha güvenilir hale getirilmiştir. Bugün tüm dünyada yaygın olarak kullanılan geçerli tanı kriterleri için International Classification of Disease (ICD-10) ve Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5) geliştirilmiştir (69).DSM-5'te şizofreni tanı ölçütleri şu şekilde verilmiştir:

Aşağıdaki belirtilerden ikisinden (ya da daha çoğundan) her biri, bir aylık (ya da başarıyla tedavi edilmişse daha kısa) bir sürenin önemli bir kesiminde bulunur. Bunlardan en az birinin (1),(2) ya da (3) olması gerekir.

1-Sanrılar

2-Varsanılar

3-Darmadağın konuşma (örneğin sık sık konudan sapma gösterme ya da anlaşılma konuşma)

4-İleri derecede dağınık davranış ya da katatoni davranışı.

5-Silik (negatif) belirtiler (duygusal katılımda azalma ya da kalkışamama)

B-Bu bozukluğun başlangıcından beri geçen zamanın önemli bir kesiminde, iş, kişilerarası ilişkiler ya da kendine bakım gibi, bir ya da birden çok ana alanda işlevsellik düzeyi, bu bozukluğun başlangıcından önce erişilen düzeyin belirgin olarak altındadır (ya da çocukluk ya da ergenlikte başlamışsa, kişilerarası, okulda ya da işle ilgili işlevsellik, erişilmesi beklenen düzeye erişemez).

C- Bu bozukluğun süregiden belirtileri en az altı ay sürer. Bu altı aylık evre, A tanı ölçütünü karşılayan, en az bir aylık (ya da başarıyla tedavi edilmişse daha kısa süreli) belirtileri (açık evre belirtilerini) kapsamalıdır ve ön (prodromal) ve artakalan (rezidüel) belirti evrelerini kapsayabilir. Bu bozukluk, ön ya da artakalan evreleri sırasında, yalnızca silik (negatif)

belirtilerle ya da bu hastalığın A tanı ölçütünde sıralanan iki ya da daha çok belirtinin eşikaltı biçimleriyle (örn. yadırganacak denli olağana aykırı inançlar, olağandışı algısal yaşantılar) kendini gösterebilir.

D- Şizoduygulanımsal (şizoaffektif) bozukluk ya da psikoz özellikleri gösteren depresyon bozukluğu ya da ikiyeşli (bipolar) bozukluk dışlanır, çünkü ya 1) açık evre belirtileriyle eşzamanlı olarak yeğın (major) depresyon ya da mani dönemleri ortaya çıkmamıştır ya da 2) açık evre belirtilerinin olduğı sırada duygudurum dönemleri ortaya çıkmışsa bile, bunlar hastalığın açık ve artakalan dönemlerinin toplam süresinin az bir kesiminde bulunmuştur.

E-Bu bozukluk, bir maddenin (örn. kötüye kullanılabilen bir madde, bir ilaç) ya da başka bir sağık durumunun fizyolojiyle ilgili etkilerine bağlanamaz.

F-Otizm açılımı kapsamında bir bozukluk ya da çocuklukta başlayan bir iletişim bozukluğu öyküsü varsa, şizofreni tanısı konabilmesi için gerekli diğeri belirtilerin yanı sıra belirgin sanrılar ya da varsanılar da en az bir aylık (başarıyla tedavi edilmişse daha kısa) bir süreyle varsa, ayrıca şizofreni tanısı da konur (70).

2.1.7.Tedavi

Şizofreni tedavisi, temelde antipsikotik ilaçlarla yapılırken; psikoterapi ve psikososyal destek girişimleri klinik iyileşme için çok önemlidir (13). Dopamin-2 reseptör antagonisti klasik antipsikotik arasında haloperidol, pimozid, ziklopentiksol, klorpromazin, flupentiksol, trifluoperazin, flufenazin, perfenazin bulunmaktadır. Kasik antipsikotikler reseptörler üzerinde seçicilik göstermezler; mezokortikal, mezolimbik ve tüberoinfindibular yolaklar üzerinde dopamin etkisini azaltırlar. Bu açıdan pozitif belirtilerde azalma görülürken; mezokortikal yolaktaki dopamin azalışı negatif belirtiler üzerinde etkisiz kalır, hatta belirtilerin şiddetlenmesine neden olabilir (71). Antipsikotik etkinin %65-70 oranında striatal D-2 reseptör blokajı ile ilişkili olduğı; %80 üzerindeki reseptör doygunluğunun ise ekstrapiramidal yan etkilere yol açtığı düşünülmektedir (72).

Atipik antipsikotikler ise, dopaminin farklı reseptörlerine ek olarak; seratonin reseptörleri üzerinden de etkinlik gösterirler. Klozapin, risperidon, amisülpirid, olanzapin, ziprasidon, ketiapin gibi ajanlar farklı reseptör aktiviteleri nedeniyle ikinci kuşak ya da atipik antipsikotikler olarak bilinir. Aripiprazol, dopamin parsiyel agonist etkisiyle üçüncü kuşak antipsikotik olarak etki göstermektedir (43).

2.1.8.Klinik Gidiş ve Prognoz

Klinik seyir açısından şizofrenide, daha sıklıkla gözlenen iki türden bahsetmek gerekirse; hastanın erken erişkinlik yaşlarında daha çok pozitif belirtilerle tedaviye başvurduğu, kısmi remisyon halinde işlevselliğini sürdürebildiği durum bunlardan ilk tipi oluşturmaktadır. İkinci tipte ise, durumu daha kötü prognozu kılan, negatif belirtilerin ön planda olması ve buna bağlı sosyal işlev kısıtlanmasının daha fazla olmasıdır (44).

Olumlu prognoz göstergeleri arasında; hastalığın ani ve renkli pozitif belirtilerle başlaması, hastalığın ortaya çıkmasında, ağır çevresel stres etmenlerinin yerinin fazla olması yer almaktadır. Katatonik şizofrenide gidiş; basit, hebefrenik ve paranoid türlerden daha iyidir. Ancak, antipsikotik tedavi ile kötü prognozlu olarak bilinen türlerde de, olumlu sonuçlar alınmaktadır. Hastalık öncesinde toplumsal uyumun olması, aile ortamının düzenli ve destekleyici olması, prognoz açısından iyi bir seyir için önemlidir. Gelişmekte olan ülkelerdeki şizofreni prognozu, gelişmiş ülkelerdeki hastaların durumuna göre daha iyi olduğu saptanmıştır (49,73).

Olumsuz prognoz göstergeleri de; hastalığın çok erken yaşta başlaması ve gelişmesi, hastalık öncesi şizoid ya da şizotipal kişilik yapısının oluşu, belirtilerin sinsi ve yavaş ortaya çıkması, hastaneye yatış sayısının çok olması, yatış sürelerinin uzun olması, negatif belirtilerin baskın olmasıdır. Ailede kalıtsal yüklülük varsa, kronikleşme olasılığı yüksektir. Aile ortamının yeterli olmaması, aile ve toplum desteğinde yetersizlik prognozu kötüleştirir (49,73). Olguların en az %20'sinde prognoz kötü seyredir (74).

2.2. NÖROPSİKOBİYOLOJİ

2.2.1. Genel Zekâ

Şizofreni tanılı hastaların genel popülasyona göre daha düşük zeka puanları aldığı gösterilmiştir. Bu durum, ilk psikotik atak geçiren kişilerde açık olarak ortaya konulmuştur. Genel zeka ölçümünde (Intelligence Quotient-IQ) ve nedenselleştirmede daha düşük puanlar aldıkları görülmüştür (75). Bazı çalışmalarda, ilk atakta ve hastalık öncesinde düşük IQ

puanlarının saptandığı bildirilirken, bazı hastalarda ise tanı konulduktan sonra, IQ puanlarında düşme olduğu bildirilmiştir (76).

2.2.2. Biliş (Kognisyon):

Duyu organlarından alınan girdinin işlenmesi; dışarıdan gelen uyarı ve bilginin algılanması ve anlaşılmasına yönelik işlevlerin bütünü 'biliş' (cognition) terimi altında ifade edilmektedir (77).

Bilişsel bozukluklar, şizofrenide ilgilenilmesi gereken ana özelliklerden biri olarak ön plana çıkmaktadır. Nöropsikolojik bozukluklar, şizofrenide önemli bir patolojik boyut olarak kabul edilmektedir. Bu yeti kayıpları çoğunlukla şiddetli ve süregendir. Çoğu hastada bilişsel bozukluklar, ilk psikotik atakla beraber mevcuttur (78).

Remisyonunda olarak kabul edilen ve psikotik semptomların en az düzeyde olduğu şizofreni hastalarında varsanı ve sanrıların görülme sıklığı %20-40 arasında değişirken, bilişsel alandaki bozuklukların %85 oranında olması, bilişsel bozuklukların şizofrenideki yaygınlığını ve en önemli semptom kümesi olduğunu göstermektedir (79).

Bilişsel bozukluklar, şizofrenide temel klinik belirtilerden biridir ve genellikle sosyal toplumsal işlevsellik üzerinde yıkıcı bir etkiye sahiptir. Şizofrenide kavramsallaştırma, planlama, bilişsel esneklik, kelime akıcılığı, karmaşık sorunları çözme yeteneği, çalışma belleği gibi işlevlerde bozukluklar saptanmıştır (80).

Bilişsel bozukluklarda görülen nöropsikolojik belirtiler, hastalığın temel belirtileri arasında yer almaktadır. En azından, çalışma belleği, dil fonksiyonu, yürütücü işlevler, epizodik bellek, işleme hızı, dikkat, duyuşal işlem, inhibisyon yapabilme gibi çeşitli bir dizi fonksiyonda bozukluk olduğu bildirilmektedir (81).

2.2.2.1. Dikkat

Algının seçici kısmıyla ilgili olan dikkat, algının bir anda bir veya birkaç uyarıcıya yönelmesini, aynı zamanda diğer uyarıları ise dışarıda bırakmasını sağlar. Yapısal bilgi işleme modellerinde ise dikkat; uyarıcının bilgi işleme süreci sırasında süzgeç olarak görev alır. Kısıtlı kapasiteye sahip olan sistemin uyarıcı bombardımanı altında, uyarıları düzenlemesini sağlayan bir bilgi işleme sürecidir (82).

Çeldirici uyaranları bastırma yetisi ile ilgili olan tepki inhibisyonu, belirli bir bağlamda uygun olmayan eylemlerin bastırılması anlamına gelmektedir. Tepki inhibisyonu değerlendirme konusunda Stroop Renk-Kelime Girişim testi (SCWIT) kullanılan testler arasındadır (83). Bu nedenle SCWIT, şizofrenide olduğu ileri sürülen şema bozukluklarını ortaya koyma açısından uygun bir testtir (84). Ayrıca araştırmalarda, Stroop renk adlandırma testi ‘seçici dikkat’in değerlendirmesi için de kullanılır (85).

Dikkati ölçen bir diğer test ise iz sürme testi A ve B (trial making test-TMT A/B) testleridir. Sitskoorn ve arkadaşlarının yaptığı bir meta-analizde 37 çalışmanın verileri sentezlenmiş; dikkat, bellek ve yürütücü işlev fonksiyonlarını içeren 9 ayrı alanda kognitif bulgu elde edilmiştir. Sonuçlarda, küçük ve orta büyüklükteki etki gruplarında TMT-B testinde anlamlı bozulma ve sözel bellek geri çağırma yetisinde anlamlı fark saptanmıştır. Bu bilgi ile araştırmacılar, şizofreni hastalarında hem dikkati odaklama hem de dikkati sürdürme süreçlerinde bozukluk oluştuğunu ifade etmişlerdir (86).

2.2.2.2. Bellek

Bilgi işleme süreci, ilk olarak bir uyaran ya da bilginin duyu organları yoluyla merkezi sinir sistemine ulaşmasıyla başlar. Daha sonra bu bilgi tanımlanır, diğer bilgilerle ilişkilendirilir ve kodlama yapılır (encoding). Kodlanan bilgi depolanır. İşte bu kodlama ve depolama sürecine ‘bellek işlevleri’ adı verilir.

Süre açısından incelendiğinde bellek, temel olarak kısa süreli ve uzun süreli bellek olmak üzere ikiye ayrılır (87). Kısa süreli bellek (KSB) yakın geçmiş ve durumdaki bilgiler konusunda bilinçli deneyimi içerir. Bilginin kalım süresi 2 - 20 sn olan, 7 ± 2 birimlik bellek uzamında depo kapasitesine sahip bulunan bu sistem kısıtlıdır. Saniyeler ile birkaç dakika arasında bir süresi olan kısa süreli bellek, çalışma belleği (working memory) olarak adlandırılır. Kısa süreli bellekte bilgi, çalışma belleği işlemleri yoluyla ve çeşitli stratejilerin kullanılmasıyla yeniden kodlanır, tekrarlayıcı alıştırmalarla bilgi KSB’de tutulur veya özümseyerek alıştırma yoluyla uzun süreli belleğe (USB) transfer olur. USB’de, özümsemiş bilgi semantik veya episodik nitelikteki kalıcı bellek izleri şeklinde depolanır (82). Uzun süreli bellekte, bilgi dakikalar ile

yıllar boyu sürelerle saklanabilir. Kısa süreli bellekte duyusal kodlama ve dikkat ön plana çıkarken, uzun süreli bellekte semantik ve daha derin bir kodlama kullanılır (87).

USB'nin sınırsız kabul edilen kapasitesi; bilgilerin organizasyon, özümseme (assimilation) veya imgeleme işlemleriyle (imagery) yeniden-yapılandırılmasıyla (restructuring) sağlanır. Geri çağırma (retrieval) mekanizmasının gücü, semantik bellek için ipucu ve USB'deki hedef uyarıcı arasındaki bağın kuvvetine; epizodik bellek içinse ipucu ve epizodun bir arada özümsemesine bağlıdır (82).

Bellek işlevleri içerik olarak ele alındığında ise temel olarak, açık (explicit, declarative) bellek ve örtük bellek (implicit, nondeclarative) olarak ikiye ayrılır. Açık bellek, bilinçli bir hatırd tutma (recollection) ile ilişkiliyken; örtük bellek bilinçli süreçten uzaktır ve depolama doğrudan olmayan dolaylı yollarla gerçekleşir. Açık bellek, otobiyografik (episodic, autobiographic) ve semantik olmak üzere temel iki alt tipe ayrılır. Otobiyografik bellek, kişisel yaşantılarla, yer ve zamana dayalı bilgileri içerir ve aktif olarak anımsamayı gerektirir. Semantik bellek ise 'Türkiye'nin en uzun nehrinin Kızılırmak olduğunu bilmek' gibi temel gerçeklerle ilgilidir. Örtük bellekte 'öncülleme' (priming), 'koşullanma' (conditioning) ve beceriler gibi alışkanlıklar yer alır (87). Psikiyatrik bozukluklardaki bellek sorunlarını inceleyen çalışmaların önemli bir kısmı örtük belleği değerlendirirken, öncülleme işlevlerini incelemektedir (88).

Belleği ölçen nöropsikolojik testler arasında, Wechsler Bellek Ölçeği (WMS-R), Sayı Dizisi Öğrenme Testi (SDÖT) ve İşitsel Sözel Öğrenme Testi (AVLT) sayılabilir (82).

Şizofrenide bellek bozuklukları konusunda yapılan 70 çalışmayı içeren bir meta-analizde, bellek işlevi ile pozitif belirtiler ve hastalık şiddeti ilişkisinin daha fazla olduğu gösterilmiştir (89). Çalışma belleğinde görülen işlev bozukluğu ise, şizofrenide bilişsel işlevlerdeki bozukluğunun merkezinde yer alır ve frontal lob işlev bozukluğunu gösterir (90).

Şizofreni hastalarında, uzun dönem bellek işlevi için gerekli olan kodlamada yetersizlik saptanmıştır (91). Kodlama işlemi, yüzeysel (sıralama endeksi) ve derin (sınıflandırma endeksi) olarak iki bölüme ayrıldığında, şizofreni hastalarının sözcüklerin semantik özelliklerini yeterince iyi kullanmadıklarını, bu yüzden özellikle derin kodlamada sorunlar yaşadıkları

görülmüş; yüzeysel kodlama alanında ise kontrollerden fark saptanmamıştır. Bu nedenle, şizofrenide açık bellek etkilenirken, örtük bellekte sorun yaşanmadığı düşünülmüştür (92).

Benzer sonuçlar başka çalışmalarda da ortaya konmuştur. Şizofreni hastalarında yapılan çalışmalarla otobiyografik bellek, sözel bellek, çalışan bellek ve işlem hızı alanlarında sorun saptanırken; gramer öğrenme işlevinde, diğer bir deyişle örtük bellekte sorun saptanmamıştır (93). Bu hastalarda bilgiyi işleme sürecinde bilinçli bir farkındalık, bilgiyi hem kodlamada, hem de anımsamada sorunlara neden olabilmektedir. Şizofreni hastalarındaki açık bellek sorunları depresyon belirtileri ile ilişkili olabilmektedir (94).

2.2.2.3. Yürütücü İşlevler

'Yürütücü işlevler' terimi, daha çok prefrontal "kortikal bölge tarafından düzenlendiği düşünülen; planlama, problem çözme, çalışma belleği gibi bir dizi karmaşık işlev ve davranışları tanımlamada kullanılır (46). Prefrontal fonksiyon aracılı ana bilişsel yetiler; tepki başlatabilme ve bastırma, dikkati odaklayabilme, problem çözme, bilgi üretimi, duruma göre başka bir cevap deseni oluşturma, kural oluşturabilme gibi fonksiyonlardır (95).

Bu işlevler, davranış kontrolüyle ilgili süreçlerde gerektiğinde rol alır. Bu işlevlerde, farklı görevler arasında değişiklik yapabilme, ilgisiz otomatik yanıtları inhibe edebilme ve çalışma belleğiyle düzenlenen zihinsel temsilleri güncelleyebilme şeklinde üç bilişsel fonksiyon kullanılmaktadır (96).

Prefrontal korteks lezyonları polimorf belirtilere neden olmakla beraber bilişsel, davranışçı, duygusal ve motivasyonel belirtiler kümesi olarak kategorilere ayrılabilir. Klinik belirtilerin polimorfizmine rağmen, frontal patolojide abulia, ilgisizlik, spontan konuşmada bozulma, müstehcen davranış bozuklukları ve disinhibisyon vardır (95).

Yürütücü işlev bozukluklarından biri olan psikomotor fakirlik (psychomotor poverty) sendromu, zihinsel faaliyeti başlatma, planlama ve bilgi işleme hızındaki bozuklukla karakterizedir. Psikomotor fakirlik, şizofreninin nöropsikolojik modelinde, frontostriato-talamik sinir ağı ve dorsolateral prefrontal korteksi (DLPFC) içeren döngüyle ilgili olan şizofreni türüne karşılık gelmektedir (97).

Yürütücü işlevlerdeki bozulmalar, hastalık gelişme riski yüksek olan (ultra high risk) ergenlerde, hastaların birinci derece akrabalarında ve ilk atak şizofreni hastalarında görülebilmektedir (98). Hastalar ayrıca gelecek için plan yapma ve diğer insanların zihinsel durumlarını ve niyetlerini çıkarsayabilme olarak tanımlayabileceğimiz sosyal bilişte bozukluklar sergilerler (95).

İlk atak psikoz hastalarının kontrol grubuyla karşılaştırıldığı bir çalışmada, strateji oluşturabilme ve başlatabilme, erken uyarıları inhibe edebilme, bilişsel kurulumda set değiştirebilme gibi yürütücü işlevleri içeren fonksiyonlarda bozulma saptanmıştır (58).

Yürütücü işlevlerin değerlendirilmesinde kullanılan testlerin başında Wisconsin Kart Eşleme Testi (WCST) gelmektedir (64,99). WCST ayrıca çalışma belleğinin ölçülmesinde kullanılmaktadır (99). Ek olarak yürütücü işlevlerden biri olan set değiştirme, farklı kategoriler arasında kaymayı sağlayan zihinsel bir yetenektir. Set kayması, seçici dikkat ve işlem hızını ölçebilmek için TMT-B formu ve ya WCST kullanılabilir (83).

Paranoid şizofreni hastalarının çevreyi katı şemaları uyarınca değerlendirmekte, duyuşsal bilgiyi gereğince kullanamamakta, sanrılara uygun bilgiyi özümsemekte, uymayanları ise sanrılara uyacak biçimde değiştirmektedir. WCST de, paranoid şizofreni hastalarında etkili biçimde kullanılabilmekte, bu hastaların WCST'nin perseverasyonla ilgili puanları yüksek çıkmaktadır (64).

Yapılan nöropsikoloji çalışmalarında, şizofreni hastalarındaki anterior singulat korteks (ACC) ve dorsolateral prefrontal kortekste (DLPFC) işlev bozukluğu Stroop ve WCST testleriyle ortaya konulmuştur. Stroop ile daha çok ACC işlevleri; WCST ile de DLPFC işlevleri açıklanmaya çalışılmıştır (100,101). Yapılan olay ilişkili potansiyel (ERP) çalışmalarında da Stroop etkisi ile ACC aktivasyonu arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (102).

2.3. D VİTAMİNİ

2.3.1. D vitamininin Tanımı ve Tarihçesi

D vitamini, seko-steroid bir hormon olup, son zamanlarda “nörosteroid” olarak da anılmaktadır (103). Bu vitamin, 1919 ile 1924 yıllarında, riketsia tedavisi için yapılan araştırmalarda keşfedilmiştir (104).

D vitamini, kalsiyum, fosfor ve kemik metabolizmasının en önemli fizyolojik düzenleyicilerinden birisidir. Serum kalsiyum düzeyinin düzenlenmesinde Parathormon (PTH) ile sinerjik etki gösterir ve kemik mineralizasyonuna katkıda bulunur (105). D vitamini bir dokuda üretilerek kan dolaşımına verilmesi, diğer dokular üzerinde etki göstermesi ve bu etkisinin “feedback” mekanizmalarla düzenlenmesi nedeniyle vitaminden çok steroid yapılı bir hormon olarak ele alınmıştır (106). D vitaminin yapılan çalışmalarla, kardiyovasküler hastalıklar, enfeksiyöz ve otoimmün hastalıklar, diabetes mellitus, obezite, onkolojik hastalıklar ve nörolojik rahatsızlıklar gibi birçok alanda etkisi ortaya konulmuştur (104).

2.3.2. D vitamininin Sentezi ve Yıkımı

Kaynaklandığı yere göre bitkisel kökenli olan D2 vitamini (ergokalsiferol) ve hayvansal kökenli olan vitamin D3 (kolekalsiferol) olarak iki ana formda oluşur. D3 vitamini, yiyeceklerle oral yoldan ya da 7-dehidrokolesterolün ultraviyole ışığın (UVB) etkisiyle epidermiste fotokimyasal yolla elde edilir. Her iki durumda da, D2 ve D3 vitamini, biyolojik olarak inaktiftirler ve 25-hidroksilaz (karaciğerde) ve 1- α -hidroksilaz (esas olarak böbrekte) enzimleri ile iki ayrı hidroksillenmeye uğrarlar. Sırasıyla 25-dihidroksivitamin D2 ve 1,25-dihidroksivitamin D3 (kalsitriol) olarak aktif biçime dönüşürler (107). 25-hidroksivitamin D3'ün (25-OH-D3) yarı ömrü 15 gün kadarken; aktif form olan 1,25(OH) $_2$ D3'ün yarı ömrü 15 saat civarındadır (108). Genel olarak D vitamini düzeyini ölçmek için, dolaşımdaki ana bileşen olan 25-hidroksivitamin D3 (25-OHD) kullanılır (109). D vitamini eksikliği (<25 nmol / l) ve yetersizliği (25-50 nmol/l) birçok ülkede yaygındır (110).

1,25-OHD, nükleer reseptör süper ailesinin bir üyesi olan D vitamini reseptörüne (VDR) bağlanır. D vitamini hücre içinde nükleer aktivite ile işlev görür. Görevlere aracılık eden nükleer vitamin D reseptörü (VDR), steroid hormon reseptörü süper ailesinin bir üyesidir. 1,25-

OHD aktivitesini VDR üzerinden gerçekleştirir (109). Beyin ve omurilik boyunca VDR varlığının ortaya konulması sinir sistemi üzerinde bu hormonun önemini ortaya koymaktadır. VDR; korteks, derin gri cevher (talamus, basalganglia, hipotalamus, hipokampus, amigdala), serebellum, beyin sapı çekirdekleri, spinal kord (anterior boynuz hücreleri) ve ventriküler sistem olmak üzere altı bölgede, hem nöronlarda hem de glial hücrelerde (mikroglia, astrosit, oligodendrositler) eksprese olmaktadır (111).

VDR üzerinden 1,25-dihidroksivitamin D₃'ün genomik faaliyetlerine ek olarak D vitamini membranda yer alan Hızlı Cevaplı Steroid Bağlayıcı Reseptör (MARRS) aracılığı ile de membran aracılı işlev gösterdiğine dair bazı kanıtlar mevcuttur. MARRS reseptörünün, MHC sınıf I moleküllerinin toparlanması, DNA bağlama ve gen ekspresyonu gibi immun fonksiyonlar üzerinde, hücresel süreçler üzerinden çeşitli roller oynadığı düşünülmektedir (112).

D vitamininin katabolizması ise, hem karaciğer hem böbrekte 24-hidroksilasyon ile olmaktadır. 24,25-dihidroksi vitamin-D'nin yapısı daha polar olduğundan hızlı olarak böbrekten atılabilir. 1,25-dihidroksi vitamin-D ise 24-hidroksilasyonla kalsitroik aside dönüşmekte ve safra yolu ile atılmaktadır (106).

2.3.3. D vitamininin İşlevi

Yüzlerce yıldır kemik sağlığı açısından, D vitamininin önemi bilinmesine rağmen multiple skleroz, parkinson hastalığı, diyabetes mellitus, metabolik sendrom, prostat, meme ve kolorektal kanser gibi diğer hastalıklarla bağlantısı, son zamanlarda yapılan çalışmalarla ortaya konulmuştur. D vitamini, aynı zamanda potent bir anti-proliferatif ve diferansiyasyon öncüsü bir moleküldür. D vitaminin endokrin sistemde kalsiyum dengesi ve kemik sağlığında önemli bir rol oynadığı açık şekilde ortaya koyulmuştur. Son yıllarda, D vitamininin fizyolojik eylemleri geniş yelpazede tanımlanmıştır (113).

2.3.4. D Vitamininin Sinir Sistemi Üzerindeki Etkisi

Sağlıklı beyin gelişiminde D vitamininin, proliferasyon, diferansiyasyon ve immünomodülasyon rolüne ek olarak, çeşitli etkilerine ilişkin kanıtlar mevcuttur (113). Bu etki ayrıntılı şekilde ele alınacaktır.

2.3.4.1.Nörotrofik Destek:

D vitaminin nöronlar üzerindeki diferansiyasyon, maturasyon ve büyümeyi sağlayan trofik etkisi çalışmalarda ortaya konulmaktadır. In vitro çalışmalarla D vitamininin nörotrofik etkisini gösteren ilk kanıtlardan biri olarak nevre growth faktörün (NGF), 1,25-dihidroksi vitamin D3 tarafından stimüle edildiği gösterilmiştir (114). Ek olarak, glial hücre kaynaklı nörotrofik faktör (GDNF) ve nörotrofin-3 (NT-3) miktarlarında artışa neden olduğu, nörotrofin-4 (NT-4) düzeylerinde ise azalmaya neden olduğu gösterilmiştir (115).

Kültürde embriyonik hipokampal hücreler kullanılarak yapılan bir deneyde, 1,25-dihidroksi vitamin D3 ilavesi ile nörit (sinir hücrelerinin oluşturduğu akson benzeri sitoplazmik uzantı) gelişiminde ve NGF üretiminde artış olduğu görülmüştür (116). D vitamininin NGF düzenleyici etkisi göz önüne alındığında, bazal ön beyindeki kolinerjik nöronlar, GDNF, bazal ganglion dopaminerjik nöronlar üzerindeki etkisi anlaşılmaktadır (52).

Bu açıdan 1,25-dihidroksi vitamin-D3, bilişsel bozukluk, Parkinson hastalığında olduğu gibi dejenerasyona açık nöronlar üzerinde önemli bir nöro-protektif rol oynadığı düşünülmektedir (52).

2.3.4.2.Nörotransmisyon

D vitamininin nöronlar üzerindeki yaşamsal ve büyümeye olan etkisinin yanında, D vitamini ve metabolitlerinin asetilkolin (Ach), katekolamin, serotonin ve dopamin sentezi üzerine etki gösterdiği anlaşılmıştır (117,118).Yeni kanıtlar D vitamininin, converting (dönüştürücü) enzimlerin epigenetik düzenlenmesinde etkili olduğunu ve erken dönemde yapılan D vitamini desteğinin gen ekspresyonu üzerine etki gösterdiğini ortaya koymaktadır (119).

2.3.4.3. Nöroprotektif Etki:

D vitaminin sinir hücreleri üzerindeki koruyucu etkisi çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir; şöyle ki hayvan çalışmalarında D vitamini ve metabolitlerinin nörotoksisteyi ve nöronal hasarı azalttığı tespit edilmiştir (113). Serebral enfarkt geçiren farelerde GDNF düzeylerini arttırarak etkilenen bölgeyi azalttığı saptanmıştır (120). Diyabetik farelerde ise NGF azalmasını engelleyerek hiperaljeziyi azalttığı gösterilmiştir (121). Bir çalışmada, sıçanlardan elde edilen fetal hipokampal kültürde L-tipi voltaja duyarlı Ca^{2+} kanallarının baskılanması yoluyla,

kalsiyum aracılı nörotoksisitenin neden olduğu nöron ölümünde azalma görülmüştür (122). 6-hidroksi dopamin kaynaklı serbest radikal ve reaktif oksijen türlerinin aracılık ettiği nörotoksisite modelinde, hipokinezi ve dopamin kaynaklı nöronal toksisiteyi azalttığı saptanmıştır (123). Oksidatif stresi azaltarak hücresel fonksiyonları kolaylaştırır; mezensefalik dopaminerjik nöronların glutamat ve dopaminerjik toksinlerden korunmasını sağlar (124,125).

2.3.4.4. Nöroplastisite:

D vitamini nöroplastisitede önemli bir role sahiptir. Özellikle, D vitamini eksikliğinin genlerde bir çok transkripsiyon faktörünü etkilediği gösterilmiştir. Yapılan gen dizisi ve proteomik çalışmalarda, intrauterin dönemde D vitamininden yoksun kalmış farelerin sinir sistemi gelişiminde rol oynayan genlerin farklı şekilde düzenlendiği ortaya konulmuştur. Özellikle, D vitamini eksikliğinde, hücre iskeleti proteinleri, mitokondrial proteinler, sinaptik plastisite proteinleri ve hücre gelişimini sağlayan proteinlerin genlerinde birçok transkript profilinin etkilendiği gösterilmiştir (126,127).

Nöronal gelişimi düzenleyici genler üzerindeki D vitamini eksikliğinin geniş etkisi göz önüne alındığında, bu kritik gelişim döneminde-yani gebelikte D vitamini eksikliğinin beyin fonksiyonu üzerindeki etkileri şaşırtıcı değildir; bunun yanında ek olarak bu durumun, nörodejeneratif ve nörogelişimsel hastalıklarda fenotipik ekspresyonu da etkilediği unutulmamalıdır (128).

2.3.5. D vitamini ve İnflamasyon İlişkisi

Moleküler mekanizmalar üzerinden rol oynayarak inflamatuvar süreçlerde etkisi olduğunu düşündüğümüz vitamin D'nin, oksidatif stresi kontrol altında tutan mekanizmaları düzenlemesi, hücre içi kalsiyum seviyesini, immün cevabı ve nörotrofik faktör sentezini kontrol etmesi, onun nörodejenerasyona yol açan mekanizmaların etkilerini azaltabileceğini; çeşitli proteinlerin değişen anlamlarını düzenleyebileceğini düşündürmüştür (129,130).

Yapılan çalışmalar, D vitaminin yukarıda sayılan hücresel etkilerinin yanı sıra, doğuştan bağışıklığın düzenlenmesinde D vitamin sinyalizasyon etkisinin altını çizmiştir. Makrofajlar gibi bağışıklık sistemi hücreleri, bakteriyel bir enfeksiyon algıladıklarında, dolaşımdaki 25-hidroksi-D vitamini, 1,25 hidroksi vitamin D haline dönüştürürler. Ayrıca, 1,25-OH vitamin D

özellikle antimikrobiyal bir peptid olarak bilinen katelisidin antimikrobiyal peptidi (CAMP) kodlayan genlerin ifadesinin doğrudan indükleyicisi olarak rol oynar (131).

D vitamininin, inflamatuvar ajanların sentezini azaltarak anti-inflamatuvar etki gösterdiği düşünülmektedir. Bu durumu desteklemek amacıyla yapılan bir çalışmada, 1,25 (OH)₂ D₃'ün önemli ölçüde mikroglia tarafından üretilen Tümör Nekroz Faktör (TNF), IL-6 ve Nitrik Oksit (NO) üretimini doz bağımlı olarak inhibe ettiği anlaşılmıştır. Ek olarak, sitokinlerin mRNA sentezinin 1,25 (OH) 2D₃ varlığından etkilenmediğini bulmuşlar; D vitaminin bu etkiyi post-transkripsiyonel bir mekanizma ile sağladığını düşünmüşlerdir (132).

Embriyonal sıçanlardan elde edilen hipokampal nöron kültürü üzerinde yapılan bir çalışmada, yirmi dört saat boyunca vitamin D uygulanan grupla diğer gruplar arasında herhangi bir indüklenebilir Nitrik Oksit sentaz (iNOS) anlatımı açısından bir fark gözlenmezken, 48 saat süreyle vitamin D uygulanan hipokampal nöronların iNOS mRNA seviyelerinin kontrol gruplarına kıyasla anlamlı derecede düştüğü saptanmıştır. Yanı sıra, vitamin D uygulamasının sitotoksiste belirteci olan LDH salınımını da azalttığı gösterilmiştir. Sonuç olarak, D vitamininin iNOS anlatımındaki artışı engelleyerek, hipokampal nöronları oksidatif hasara karşı koruduğu düşünülmüştür (103).

Diğer taraftan bir başka çalışma, vitamin D'nin kortikal nöronlarda L-tipi voltaj duyarlı kalsiyum kanalı A1C (LVSCC A1C) ifadesini baskılayıp, VDR ve NGF ifadesini arttırarak beta-amiloid ile indüklenen sitotoksiteyi baskıladığını göstermiştir (133). Bunu yanında D vitamininin, Alzheimer hastalarında makrofajları fagositoz yapmak üzere güçlü bir şekilde uyardığı ve bu sayede beta amiloid temizlenmesini sağlayarak nöronları apoptoza karşı koruduğu ortaya konulmuştur (134).

Son zamanlarda, D vitamini tedavisinin monositler tarafından TLR2 ve TLR4 üretimini azalttığı ve CD14 ekspresyonunu arttırdığı bildirilmiştir (135). Monositlerde VDR, IL-10 transkripsiyon bölgelerinde promoter bölgelere bağlanarak IL-10 üretiminde azalmaya yol açar (136).

2.3.6. D vitamin ve Kognisyon İlişkisi

Hayvan modellerini içeren ve epidemiyolojik olarak yapılan araştırmalar, D vitamini eksikliğinin nöropsikiyatrik ve nörodejeneratif bozukluklardaki rolünü desteklemektedir. D vitamininin nöroprotektif etkisi, in vitro ve hayvan modelleri ile ortaya koyulmuş; yaşlılarda yapılan ve D vitamini ile bilişsel işlevler ilişkisini araştıran çalışmalarda ise farklı sonuçlar elde edilmiştir.

D vitamininin bilişsel işlevlere olan etkisi konusunda hastalarda yapılan ilk çalışmalarda, D vitamini eksikliğine bağlı sekonder hiperparatiroidizmli olgular kontrollerle karşılaştırılmış; hastalarda çalışma belleğinde bozulma olduğu saptanmıştır (61). Benzer bir çalışmada da sekonder hiperparatiroidizmi olan olgular Stroop testi ile değerlendirilmiş olup işlemleme hızında yavaşlama olduğu ifade edilmiştir (137). D vitamini ile duygudurum ilişkisini inceleyen bazı çalışmalarda ise çökkün duygudurumla D vitamini düzeyleri arasında ilişki saptanırken; bilişsel işlevlerle ilişkisi gösterilememiştir (138).

Hayvan modellerinde yapılan başka çalışmada ise, prenatal dönemde D vitamini eksikliği olan farelerin yavruları öğrenme ve ventriküler boyut açısından değerlendirilmiş ve D vitamini eksikliğinin, beyin gelişimini ve fonksiyonlarını değiştirdiği, genç erişkin farelerde kognitif bozukluğa yol açtığı anlaşılmıştır (139).

Beyin bölgelerinde katabolik enzimlerin en fazla olduğu bölgelerde VDR protein artışının da eşlik etmesi, ilgi uyandıran bilgiler arasındadır. Ayrıca VDR ilişkili bozukluklar, bilişsel bozukluklara da yol açabilmektedir. Bununla ilgili olarak VDR'nin beyinde en çok hipotalamusta ve substantia nigranın büyük nöronlarında ifade edildiği bilinmektedir. 12q13 kritik aralığı içinde yer alan D vitamini reseptörü geni, geç başlangıçlı Alzheimer hastalığı için yatkınlığı açısından risk teşkil etmektedir (140). Yapılan başka bir genetik çalışmada VDR genine ait "TaubF" haplotipinin Alzheimer riskini arttırdığı rapor edilmiştir (141). Kuningas ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada da benzer şekilde, VDR polimorfizmi saptanan vakalarda kontrollere göre bilişsel işlevlerde değişiklik meydana geldiği ifade edilmiştir (142).

D vitamin eksikliğinde yürütücü işlevlerdeki bozulmalar yapılan çalışmalarda ortaya koyulmuştur. Bir çalışmada, düşük 25-OH vitamin D düzeylerinin özellikle mental esneklik,

işleme hızı, yeni bilgiyi güncelleyebilme gibi yürütücü işlevlerle ilişkili olduğu ve predikte ettiği gösterilmiş; D vitamini eksikliği olan grup ve kontrol grubu arasında epizodik bellek açısından fark saptanamamıştır (143).

2.3.7. D vitamini ve Şizofreni İlişkisi

D vitaminin psikiyatrik bozukluklarla olan ilişkisi, yapılan araştırmalarla ortaya koyulmaktadır. D vitamini, Alzheimer hastalığı, premenstrüel disforik bozukluk, major depresyon ve şizofreni de dahil olmak üzere psikiyatrik hastalıklarla bağlantılı bulunmuştur. Şizofreni hastalarında düşük D vitamini düzeyleri ile hastalığın negatif belirtileri ve bilişsel bozukluklar arasında ilişkili olduğu bildirilmiş; özellikle yaşamın erken dönemde D vitamini düzeyi düşük olan kişilerde, negatif belirtiler ile bilişsel ve duygudurumla ilişkili bozuklukların görüldüğü bildirilmiştir (144).

D vitamin reseptörünün yetişkin beyinde, yaygın bir ekspresyon paterni mevcuttur; özellikle dopaminerjik nöronlardan zengin substantia nigra'da bu durum belirginleşir. Gelişmekte olan kemirgen beyinde ekspresyon en çok proliferatif alanlarda gözlenmiştir (145).

D vitamini eksikliği olan anne farelerin yenidoğanlarında meydana gelen beyin değişimleri incelendiğinde; yenidoğanlarda daha büyük lateral ventrikül olduğu, hücresel proliferasyonda artış olduğu, apoptozun azalırken, nörogenezin ise değişkenlik gösterdiği saptanmıştır. Genom ve proteom bazlı çalışmalarda biyolojik yollarla ilişkili nörotransmisyon, sinaptik plastisite, hücre iskelet fonksiyonu ve kalsiyum bağlayıcı proteinlerde değişiklikler tespit edilmiştir. Davranışsal açıdan incelenen D vitamini eksikliği olan yetişkin farelerin, yeni ortamlarda kontrollere göre daha aktif oldukları, amfetamin gibi psikomimetik ajanlara daha fazla yanıt verdikleri ve haloperidol gibi dopamin antagonistlerine karşı daha hassas oldukları tespit edilmiştir. Yine bu farelerde, bozulmuş latent inhibisyonla ilişkili dikkat işlemede değişkenlik, bozulmuş öğrenme, değişmiş sinaptik plastisite ile gösterilmiştir (109).

Kanıt düzeyinde verileri olan doğum yerine ve doğum mevsimine göre şizofreni riskinin artmış olduğu bilgisinden hareketle, D vitamini eksikliğinin ve yaşamlarının ilk yılında D vitamini takviyesi yapılmayan erkeklerin şizofreniye yakalanma riskinin arttığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (146).

Finlandiya’da yapılan doğum kohort çalışmasında, yaşamın ilk yılı boyunca D vitamini takviyesi yapılan erkeklerde şizofreni riskinin daha az olduğu yönünde de veriler elde edilmiştir (147).

2.4. C-reaktif protein (CRP)

2.4.1. CRP tanımı ve yapısı

C-reaktif protein ilk olarak Tillet ve Francis tarafından, akut inflamatuvar hastalığı olan kişilerin serumunda tanımlanmıştır. Bu protein somatik C₁-polisakkarit *Streptococcus pneumoniae* preperatını çöktürme yeteneğine sahip olması nedeniyle bu ismi almıştır (148).

CRP glikozile edilmiş; özdeş alt-birimden oluşan pentamerik simetriyle düzenli pentraksine sirküle edilmiş bir yapıdadır. CRP, karaciğerde üretilip, kana salgılanan ve inflamasyonda önemli bir rol oynayan pentamerik bir proteindir. LDL kolesterol bağlama bölgesi dâhil olmak üzere karakteristik kalsiyum bağlı özel ligand bağlama bölgelerine sahiptir (149). Kandaki C-reaktif protein düzeyinin ölçülmesi enfeksiyon ve diğer inflamatuvar maddelerin neden olduğu kronik inflamasyonda güvenilir bir gösterge olarak kabul edilmektedir (150).

2.4.2. CRP işlevi

CRP üretimi, karaciğerde makrofaj ve adipositlerden salınan IL-6 ve TNF-a gibi inflamatuvar sitokinlerin etkisiyle aktive edilir. CRP’nin genel olarak akut faz cevabında rol aldığı ve bağışıklık sistemi ile ilişkili olduğu bilinmektedir (151). CRP düzeyi, akut enfeksiyon sırasında 6 - 48 saat içinde 50.000 kata kadar artabilmektedir. Yarı ömrü sabit olup yaklaşık 19 saattir. Bu nedenle CRP seviyesi esas olarak sentez hızı ile belirlenir. İnflamatuvar süreç sırasında CRP’nin pentamerik yapısı ayrılarak monomerik alt birimler oluşmakta ve bu alt birimler pro-inflamatuvar bir fenotip olarak işlev yapmaktadır (152).

Fibrinolizin engellenmesi, doku faktörünün desteklenmesi, endotelial nitrik oksit azalması, hücre yapışmasında artış, glukoneogenez ve leptin direncinde artış gibi inflamasyon aracılı fonksiyonlar, CRP’nin işlevleri arasında sayılmaktadır (153). CRP, yaşlanma, düşük dereceli kronik inflamasyon ve kronik hastalıklar gibi süreçlerde biyolojik belirteç olarak kabul

edilmektedir. Yükselmiş CRP seviyeleri, herhangi bir hastalığa spesifik olmasa da, vücutta ortaya çıkan inflamasyonun bir göstergesidir (154).

Psikiyatrik tanısı olmayan popülasyonda, yükselmiş CRP düzeyleri, fiziksel aktivite ve yaşam tarzı, obezite, metabolik sendrom ve sigara gibi faktörler ile ilişkili olduğu saptanmış ve bu durum bir kohort çalışmasında da gösterilmiştir (154).

2.4.3. CRP ve Kognisyon İlişkisi

Oksidasyon biyolojisi hakkındaki verilerin çoğu, şizofreni, bipolar bozukluk ve majör depresif bozukluk konusunda yapılmıştır. Ayrıca anksiyete bozuklukları, madde kötüye kullanımı ve otizm konusunda da literatür oluşmaktadır. Oksidatif düzeyi değerlendiren araştırmacılar, beyin görüntüleme, genetik ve moleküler çalışmalara odaklanmıştır. Terapötik ajanların ve antioksidan tedavilerin klinik çalışmalarla antioksidan etkilerinin gösterilmesi ile de bu veriler desteklenmektedir (155).

Şizofreni hastalarında yapılan çalışmalarda, CRP düzeyleri kontrollere göre daha yüksek saptanmış olup, bu durum özellikle hastalığın negatif belirtileri ve bilişsel işlevlerdeki bozulma ile ilişkilendirilmiştir (156). Ancak, CRP düzeyi ve bilişsel işlevler üzerine etkisi olan tıbbi komorbidite, metabolik disfonksiyon, yaşam tarzı faktörleri, sigara kullanımı, yaş gibi doğrudan ilişkili faktörler de göz ardı edilmemelidir. Şizofrenide, vücut kitle indeksi (VKİ) ve kardiyovasküler hastalık gibi risk faktörlerinin de sıklığının artmış olmasının CRP düzeylerine etki ettiği unutulmamalıdır (157). Bu konuda yapılan bir çalışmada da, şizofreni hastalarında yüksek CRP düzeyi ile metabolik sendrom görülme riski arasında ilişki saptanmış olup, şizofreni hastalarında yüksek CRP düzeylerinin metabolik sendrom gelişimi riskini arttırdığı sonucuna varılmıştır (158).

Genetik ve moleküler çalışmalar, şizofreni ve bipolar bozukluk için ortaya çıkan verilerle oksidatif stresin psikiyatrik etiopatogenezdeki rolü açısından kanıt sağlamıştır. Bu açıdan glutatyon yolları şizofrenide sık olarak çalışılmıştır. Ayrıca, glutatyon sentezini azaltan enzim ve gen poliformizmi ile de ilişkili bulunmuştur (159,160). Benzer şekilde glutatyon S-transferaz gen kodlayan genlerde görülen polimorfizmde, metamfetamine bağlı psikotik bozukluk gelişebileceği ifade edilmiştir (161).

Oksidatif stres, antioksidan enzimlerin değişken periferik aktiviteleri nedeniyle şizofreni patofizyolojisinde rol oynayabilir. Yüksek seviyelerde lipid peroksidasyon ürünleri şizofreni hastalarının beyin omurilik sıvısında, plazma ve eritrositlerde saptanmış ve antioksidan enzim düzeyi, psikopatoloji ve lipid peroksidasyon ürünleri arasında anlamlı korelasyon olduğu görülmüştür. Ayrıca, şizofrenide bazı belirtileri iyileştirmek için kullanılan antioksidan vitaminler ile temel çoklu doymamış yağ asitleri (EPUFA) tedavide önerilmiştir. Yine aynı çalışmada, şizofreni hastalarındaki total antioksidan düzeylerindeki düşme ile bilişsel test performansları arasında özellikle dikkat ve bellek alanlarında anlamlı ilişki saptanmıştır (162).

Artmış inflamasyon düzeyleri, şizofreni ile ilgili birçok çalışmada bildirilmekte ve böylece şizofreni patogenezinde immün mekanizmaların önemi ortaya koyulmaktadır. Şizofreni ve bipolar bozukluk tanısı olan hastaların kontrol grubuyla karşılaştırıldığı bir çalışmada, CRP düzeylerinin şizofreni hastalarında anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır (163). Yapılan başka bir çalışmada ise, CRP düzeyleri ile hastalığın klinik şiddeti arasında herhangi bir ilişki saptanamazken; bilişsel bozukluğun şiddeti ile anlamlı olarak ilişkili olduğu bildirilmiştir (164).

Yapılan bir çalışmada yüksek CRP düzeyleri ile duyuşsal kapılama defisiti arasında ilişkili olduğu bildirilirken; yüksek CRP düzeylerinin, Stroop testinde düşük yürütücü işlev performansı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. CRP düzeyleri ve psikiyatrik belirtilerin şiddeti arasında ise herhangi bir ilişki saptanmıştır (165).

Ayrıca, şizofreni hastalarında serum HSV-1 virüs antikor ve CRP düzeylerine bakılan bir çalışmada da, şizofrenide bilişsel bozukluğun şiddeti ile HSV-1 virüs antikor ve CRP düzeylerinin ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu bulgular enfeksiyon ve inflamasyonun, şizofreni ile ilişkili bilişsel bozukluklarda önemli bir rol oynayabileceği şeklinde yorumlanmıştır (166).

2.4.4. CRP ve Şizofreni İlişkisi

Şu ana kadar, şizofrenide yüksek CRP düzeyleri ile inflamasyon arasındaki mekanizma açıkça anlaşılmış değildir. Beynin yapısındaki damarsal ve yapısal anormalliklerin, şizofreni etiyolojisinde bir faktör olabileceği düşünülmüştür (167). Bu durumla ilgili olarak yapılan çalışmalarda, kronik inflamasyonun beyinde mikrovasküler sistemde hasara yol açtığı ve

serebral kan akımına zarar vererek α 1-adreno reseptörlerini aktive ettiği bildirilmiştir (168). Ek olarak, CRP'nin hasar verici bir etkisi olduğu ve kan beyin bariyerinde bozulmaya yol açarak permeabiliteyi arttırdığını bildiren çalışmalar da mevcuttur (169). Bilimsel kanıtlarda, norepinefrin düzeyinde meydana gelen bir artışın inflamatuvar aktiveye yol açtığı, düşük dereceli inflamasyonun da gen ekspresyonunu tetiklediği ve bu inflamasyonun CRP düzeyi ile ilişkili olduğu ifade edilmiştir (170). Bu açıdan şizofrenide inflamatuvar sürecin tanımı için, 'hafif lokalize kronik ensefalit' terimi önerilmiştir (171).

Bundan başka, şizofreni hastalarında hücrel tip-1 immün yanıtta kusur nedeniyle tip-2 yanıtın aktive olduğu ve böylece tip-1 / tip-2 oranında bozulma olduğu da ileri sürülmüştür (172).

Önceki çalışmaların etkisiyle, şizofrenide inflamatuvar hipotez literatüre eklense de, şizofreni patogenezinin sorumlu bir enfeksiyon ajanı belirlenememiştir. Bu yöndeki çalışmaların başarı oranının düşük olmasının bir nedeni, enfeksiyöz ajanın başka bir lenfoid veya sinir sistemi hücresinin içinde uzun süre sessiz şekilde kalarak, stres gibi bazı koşullar altında alevlenmesi ve kliniği şiddetlendirmesidir (173).

Yapılan bir çalışmada, şizofreni hastalarında psikotik belirtilerin alevlendiği dönemde CRP düzeylerinin anlamlı olarak yüksek saptandığı; aynı hastalardaki takip çalışmasında hastalar remisyon dönemindeyken ise CRP düzeylerinin normale döndüğü ifade edilmiştir. Şizofreni hastalarında psikotik alevlenme sırasında CRP düzeylerinin yükselmesi, yazarlar tarafından spesifik olmayan humoral immünitedeki değişikliğe bağlanmıştır (174).

Psikotrop ilaçların bağışıklık sistemi ve CRP üzerine olan etkisi net değildir. Aynı şekilde tipik ve atipik antipsikotik ilaçların da CRP düzeylerine olan etkisi tam olarak incelenmemiştir. Bu durum, çalışmalarda önemli bir sınırlama olarak kabul edilmektedir. Bazı çalışmalar, antipsikotik ilaçların CRP düzeyini modüle ettiğini ortaya koyarken (175); başka bir çalışma tipik antipsikotik ilaç tedavisi altında ve düşük VKİ'ye sahip olan hastalarda yapılmış olup, CRP düzeylerinin yüksek olduğu saptanmıştır (176). İlaç naiv hastalar ve şizofreni hastalarında yapılan çalışmalarda, her iki hasta grubunda da kontrol grubuna göre yüksek CRP düzeyi saptanmış ve bu durum birçok çalışma ile de desteklenmiştir (177,178). Farklı çalışmalarda da,

antipsikotik tedavisi altında olan hastalarda anlamlı derecede CRP yüksekliği saptanmıştır (179).

Şizofreni hastalarında, Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (PANSS) verilerek klinik belirtilerin şiddetine bakıldığı ve CRP düzeyleri ile karşılaştırıldığı bir çalışmada, belirti şiddeti ile CRP düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır (180). Buna ek olarak, antipsikotik almamış erkek hastalarda, serumda yüksek CRP düzeyi tespit edilmiş ve psikopatoloji şiddeti ile CRP düzeyleri arasında anlamlı ilişki bulunmuştur (181). Hindistan'dan yapılan başka bir çalışmada ise şizofreni hastalarında CRP yüksek düzeyde saptanmış; ancak negatif, pozitif, toplam ve genel psikopatoloji alt puanları ile herhangi bir anlamlı ilişki gösterilememiştir (182). Son zamanlarda yapılan bir çalışmada ise CRP düzeyleri geç ve çok geç başlangıçlı şizofreni ile ilişkili bulunmuştur (183).

CRP ve şizofreni hastalığı arasındaki genetik ilişkiyi ortaya koymak için yapılan çalışmalar, bize hastalığın endofenotipik özelliği hakkında bilgi vermektedir (184). CRP ilişkili genlerin, aynı zamanda şizofreni ile pozitif bir ilişkiye sahip olan kromozom 1q21-23 bölgesinde lokalize olduğu bildirilmiştir (185).

2.5. Endofenotipik Özellikler

Aile, evlat edinme ve ikiz çalışmaları ile şizofreninin kalıtılabilir türde bir rahatsızlık olduğu gösterildikten sonra araştırmalar, şizofreniye neden olan genleri bulmaya yönelmiştir. Şizofreniye yatkınlıktan sorumlu genlerin araştırılmasında moleküler düzeyde bağlantı (linkage) ve ilişkilendirme (association) teknikleri kullanılmaktadır. 22q11-q12 (COMT), 8p22-p21 (Nörogulin 1-NRG1, protein fosfataz-3) ve 13q14-q32, 1q42 (disrupted in schizophrenia 1-DISC1) bugüne kadar yapılan çalışmalarda bulunan kromozom bölgeleri ve o bölgelerde bulunan şizofreniye yatkınlık aday genlerinden bazılarıdır (186,187).

Endofenotipler ise, bu açıdan hastalığın kendisiyle ilişkili yatkınlığı göstermede güvenilir indeks sağlayan ara fenotiplerdir (188). Gottesman ve Gould, psikiyatride uygun endofenotiplerin belirlenmesi için 5 kriter belirlemiş olup; bu kriterleri endofenotiplerin popülasyonda hastalıkla ilişkili olması, kalıtsal olması, bağımsız özellikte olması, aile içinde

hastalıkla beraber kalıtılmış olması, etkilenmemiş aile üyelerinde genel popülasyona göre daha yüksek oranda bulunması şeklinde sıralanmışlardır (189).

Son yıllarda, şizofreni hastalarında ve biyolojik akrabalarında saptanan bilişsel bozukluklarla ilişkili, genetik yatkınlık ile ilişkili endofenotipleri belirleyebilme amacıyla yapılan çalışmalar hızla artmaktadır.

2.5.1. Şizofreni, İnflamasyon ve Endofenotip İlişkisi

Şizofrenide bilişsel bozuklukların ortaya koyulabilmesi açısından, hastalıkta genetik yatkınlık ve aday endofenotiplerin varlığı son yapılan çalışmalarda ilgi konusu olmuştur.

Şizofreni hastaları, hastaların sağlıklı kardeşleri ve kontrol grubunun eritrosit superoksit dismutaz (SOD) ve katalaz (CAT) aktivitelerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada, şizofreni ve kardeş grubunun enzim aktivitelerinin kontrol grubuna göre daha düşük olduğu gösterilmiştir (190). Başka bir çalışmada da, şizofreni hastaları, onların sağlıklı kardeşleri ve kontrollerden oluşan gruplar, yükseldiğinde nörotoksik etkiye neden olan homosistein düzeyleri açısından karşılaştırılmış; kardeşler ve şizofreni hastalarında anlamlıya yakın ilişki saptanırken; kardeş ve kontrol grubu arasında ise bu ilişki anlamlı derecede farklı olarak saptanmıştır (191).

2.5.2. Şizofreni, Kognisyon ve Endofenotip İlişkisi

Şizofreni hastalarının birinci derece yakınlarında yapılan çalışmalar endofenotiplerin ortaya çıkarılması açısından önem taşımaktadır. Hasta yakınlarında genelde hafif düzeyde olan yürütücü işlev bozuklukları sıklıkla görülmektedir (192).

Genetik risk açısından yapılan bir çalışmada COMT Val-158-Met polimorfizmi bakılmış ve bu durum, nörokognisyonla olan ilişki daha güçsüz olmak üzere, hem şizofreni gelişim riski hem de bilişsel fonksiyonlarla ilişkili bulunmuştur. (193). Potansiyel nöropsikolojik riski değerlendiren aile çalışmalarında ise ilk yorumlar daha çok, dikkati sürdürme, algısal motor hız, konsept oluşturma ve soyutlama üzerinde gelişen defisitler üzerine olmuştur (194).

Yürütücü işlev fonksiyonlarının WCST, TMT, Stroop ve Sözel Akıcılık testleriyle araştırıldığı bir meta-analizde, birinci derece hasta yakınlarının, sözel akıcılık alanında daha fazla olmak

üzere, bütün testlerde, sağlıklı kontrollere göre daha kötü bir performans sergilediği ifade edilmiştir (192). Bellekle ilgili 19 çalışmanın dahil edildiği başka bir meta-analizde ise, Wechsler Bellek Skalası (WMS) ve California Sözel Öğrenme Test (CVLT) sonuçları ele alınmış; çoğu alanda şizofreni hastalarının birinci derece yakınlarında bilişsel bozukluk olduğu saptanmıştır. Sözel bellek ilişkili testler ile sayı dizisi testinde de bozukluk saptanırken; gecikmeli geri çağırma ilişkili testlerde anlamlı fark saptanmamıştır (195).

Bir çalışmada, zekâ ile şizofreni arasında ortak değişkenler olduğu gözlenmiş ve 92% oranında ortak değişkenlik saptanmıştır (196). Şizofreni hastaları, onların sağlıklı kardeşleri ve kontrol gruplarını içeren geniş çaplı bir çalışmada, Wechsler Yetişkin Zeka Testi alt ölçekleri kullanılarak dikkat, bilgi işleme hızı, sözel öğrenme ve bellek, çalışma belleği, problem çözme ve set değiştirme alt başlıkları altında bilişsel işlevler incelenmiş; bu durumun Tek Nükleotid Poliformizm (SNP) ile olan genotipik ilişkisine bakılmıştır. Çalışmanın sonucunda, kardeş grubunda, özellikle timin nükleotid ilişkili poliformizm ile bilişsel bozukluklar arasında ilişki saptandığı bildirilirken; kardeş ve hasta grubunda ise, VMAT2 genotipi ile bilişsel bozukluklar arasında anlamlı ilişki olduğu bildirilmiştir (197).

Meijer ve arkadaşlarının yaptığı, non-afektif psikoz hastaları ile hastaların sağlıklı kardeşleri ve ailelerinin kontrol grubu ile karşılaştırıldığı bir çalışmada, psikoz grubu tüm alanlarda bilişsel bozukluk gösterirken; kardeş ve aile grubunda ise bu bozukluk sözel öğrenme, bilgiyi işleme hızı, nedenselleştirme, problem çözme ve çalışma belleği alanlarında değişkenlik göstermiştir (198).

Bu çalışmanın hipotezi, şizofreni hastalığının etyopatogenezinde var olduğu düşünülen inflamatuvar süreçlerin CRP ve D vitamini düzeylerine bakılarak ortaya koyulması ve hasta, sağlıklı kardeş ve kontrol gruplarının bilişsel işlev düzeyi ile CRP, D vitamini düzeyleri arasında bir ilişkinin var olduğunu açıklamaya yöneliktir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. GEREÇ

Bu araştırma, Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nca 10.06.2015 tarih ve 2015/71 sayılı kararı ile onaylanmıştır. Ek olarak, Abant İzzet Baysal Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından desteklenmiştir (Proje No:2015.8.35.936).

Bu çalışmaya Ağustos 2014-Ekim 2015 tarihleri arasında Abant İzzet Baysal Üniversitesi (AİBÜ) Tıp Fakültesi Psikiyatri polikliniği ve İzzet Baysal Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim Araştırma Hastanesi'ne psikotik bozukluk nedeniyle başvuran hastalar ile şizofreni tanısı almış kardeşi bulunan ve çalışmaya katılmayı kabul eden sağlıklı kişiler dahil edilmiştir. Hasta grubu, psikotrop ilaçları en az bir aydır kullanmayan, 18-60 yaş arasında DSM-5 tanı kriterlerine göre Şizofreni ve ya Kısa Psikoz tanısı konan 36 hastadan oluşurken, kardeş grubu şizofreni tanısı almış kardeşi bulunan 31 sağlıklı kişiden oluşturulmuştur. Kontrol grubu ise, herhangi tıbbi ya da psikiyatrik hastalığı olmayan 31 kişiden oluşturulmuştur. Çalışma gönüllük esasına göre yapılmış kesitsel bir çalışmadır. Hasta ve kontrollere, planlanan araştırmanın amaçları ve yapılış biçimi anlatılarak yazılı onamları alınmıştır.

Hasta grubuna SCID (structured clinical interview for DSM disorders) görüşme envanteri ile Calgary Şizofrenide Depresyon Ölçeği (CDSS) uygulanmış, psikotik bozukluk tanısı olan ve depresyonu bulunmayan hastalar çalışmaya alınmış ve hastalığın şiddetini belirlemek için Negatif Belirtileri Değerlendirme Ölçeği (SANS), Pozitif Belirtileri Değerlendirme Ölçeği (SAPS) formu doldurulmuştur.

Kardeş ve kontrol grubuna da, SCID uygulanmış ve psikiyatrik hastalık saptananlar çalışmaya dahil edilmemiştir. Tüm gruplara WCST, Stroop Testi, İz Sürme Testi, İşitsel Sözel Öğrenme Testi ve Sayı Dizisi Testi bu testlerin uygulama eğitimini almış araştırmacı tarafından uygulanmıştır. Yine tüm gruplarda, inflamasyon düzeyini belirlemek amacıyla, kan örneği alınarak serum CRP ve D vitamini düzeyleri ölçülmüştür.

Araştırmada Kullanılan Araçlar:

- SCID (Structured Clinical Interview for DSM Disorders) görüşme envanteri

- İşlevselliğin Genel Değerlendirilmesi Formu (IGD)
- Negatif Belirtileri Değerlendirme Ölçeği(SANS)
- Pozitif Belirtileri Değerlendirme Ölçeği(SAPS)
- Calgary Şizofrenide Depresyon Ölçeği (CDSS)
- Wisconsin Kart Eşleştirme Testi (WCST),
- Stroop Renk Kelime Testi,
- İz Sürme Testi A ve B,
- Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi (AVLT)
- Sayı Dizisi Testi

Çalışma Dışı Kalma Kriterleri:

- 18 yaş altında ya da 60 yaş üstünde olması,
- Ek psikiyatrik tanısının olması (depresyon, alkol-madde kullanım bozukluğu vb),
- Okuduğunu anlayamayacak kadar okuma-yazma bilmeme ya da okuryazar olmaması,
- Veri alınmasını güçleştirecek ya da engelleyecek ölçüde bedensel hastalığı olması,
- Kontrolsüz endokrin, kardiyak bir rahatsızlığının olması ya da kronik inflamatuvar hastalığa sahip olması,
- Antiinflamatuvar ya da immünsüpresif tedavi alıyor olması,
- Kadın adayların gebelik, emzirme ya da menstruasyon döneminde olması,
- CRP ve D vitamini seviyelerini ve bilişsel işlevleri etkiler türden santral sinir sistemi ile ilgili hastalığa sahip olma,
- Mental retardasyonun bulunması,
- Kontrol grubu için birinci derece yakınlarından birisinde şizofreni spektrum bozuklularından birisinin bulunması,

- VKI (Vücut Kitle İndeksi) otuzun üzerinde olması
- Ağır sigara içicisi olması (günde yirmi adetten fazla)

3.2. YÖNTEM

3.2.1. Psikiyatrik Görüşme

Tüm gruplarla SCID-I (Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders) (214) görüşme envanteriyle görüşme yapılmış; tanıları kesinleştirilmiş ve ek psikiyatrik tanısı olan hastalar çalışmadan dışlanmıştır. Ayrıca hasta grubuna Calgary Şizofrenide Depresyon Ölçeği (CDSS) uygulanmış olup; hastalığın şiddetini belirlemek için de SANS ve SAPS ölçeği doldurulmuştur.

Tüm gruplara aynı oturumda WCST, Stroop Testi, İz Sürme Testi, İşitsel Sözel Öğrenme Testi ve Sayı Dizisi Testi uygulanmıştır.

3.2.2. Biyokimyasal analiz

D vitamini ile CRP düzeylerinin ölçümü için çalışmaya katılan tüm katılımcılardan bir kez toplamda 5 cc. kan örneği alınmıştır. Kan örnekleri standart pıtlasma aktivatörü içeren vakumlu biyokimya tüpüne konularak 30 dakika içerisinde biyokimya laboratuvarında 3500 rpm.' de 10 dakika santrifüj edilmiştir. Ayrılan serum örnekleri analiz edilinceye kadar -70°C'de saklanmıştır. Örnekler aşamalı bir şekilde çözülerek işleme alınmıştır.

Serum örnekleri Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Merkez Biyokimya Laboratuvarı'nda çalışılmış olup; 25-OH vitamin D3 düzeyleri i2000SR Architect (Abbott IL, ABD) cihazında immünassay yöntemiyle, CRP C8000 Architect (Abbott IL, ABD) cihazında immünotürbidimetrik yöntemle çalışılmıştır. (CRP:0-5 mg/lt, D vitamini: 9,5-55,5 ng/ml)

3.2.3. Çalışmada Kullanılan Psikiyatrik Testler

3.2.3.1. SCID

SCID, klinik psikopatolojik tanıları içeren DSM-IV eksen-I tanılarının koyulabilmesi için geliştirilmiştir. Yarı yapılandırılmış bir klinik görüşme envanteridir (199). Türkçe uyarlaması ve klinik çalışması Özkürkçügil ve arkadaşları tarafından 1999'da yapılmıştır (200).

3.2.3.2.SAPS

Şizofrenide pozitif belirti çeşidini ve şiddetini ölçmek amacıyla Andreasen tarafından geliştirilen bir testtir (201). Toplamda dört alt ölçek ve 34 maddeden oluşur. Türkçe form geçerlilik çalışmasında, Erkoç ve arkadaşları tarafından ölçeğin iç tutarlılığına sahip olduğu gösterilmiştir (202).

3.2.3.3. SANS

Şizofreni negatif belirti çeşidini, dağılımını ve şiddetini ölçmek amacıyla Andreasen tarafından geliştirilmiştir (201). Toplamda 5 alt ölçek 25 madde içermektedir. Erkoç ve arkadaşları tarafından Türkçe form geçerlilik çalışması yapılmıştır (203).

3.2.3.4. CDSS

CDSS yarı yapılandırılmış özellikte geliştirilmiş, görüşme ve yönerge ile klinisyenin değerlendirerek yaptığı bir ölçektir. Depresif duygudurum, umutsuzluk, değersizlik duygusu, suçlulukla ilgili alınma duyguları, patolojik suçluluk, sabah depresyonu, erken uyanma, özkıyım ve gözlenen depresyon alt başlıkları altında, toplam 9 maddede depresyonu değerlendirmektedir. Türkçe güvenirlik ve geçerlilik çalışması, Aydemir ve arkadaşları tarafından 2000 yılında yapılmıştır (204).

3.2.3.5.İşlevselliğin Genel Değerlendirilmesi Formu (İGD)

İGD, hastalarda fiziksel ve ya çevresel faktörlerin neden olduğu bozulma dışında gelişen psikolojik, sosyal ve mesleki işlevselliği değerlendiren ölçüm aracıdır. Puanlama 0-100 arasında tek bir rakamın seçilmesiyle yapılır. Ölçek on işlevsellik aralığına bölünmüş olmakla birlikte, değerlendirmeyi yapan kişi ara değerleri de kullanabilir. Ölçekten alınan yüksek puanlar, işlevselliğin de o kadar yüksek olduğuna ifade eder (205).

3.2.4. Çalışmada Kullanılan Nöropsikolojik Testler

3.2.4.1. Stroop Testi

Bu testin ilk olarak Stroop (1935) tarafından deneysel olarak geliştirildiği, daha sonra çeşitli Stroop testlerine temel oluşturulduğu bilinmektedir (206). Stroop etkisi, kelimenin yazılışında

kullanılan renk ile kelimenin ifade ettiği renk farklı verildiğinde elde edilmektedir. Stroop bozucu etki (interference) olarak da bilinen bu etki, kelime renklerini okumanın, renkleri ifade eden yazının okunmasından daha uzun sürmesinden kaynaklanmaktadır. Stroop etkisi, çeşitli etkilere ve uyaranlara karşı dayanıklı kalmayı sağlar (207).

Stroop Testi'nin kelime okuma alt testleri ile veri sürdürebilirliğindeki işlemeyi, renk isimlendirme alt testleri ile de kavram sürdürebilmek için bilgiyi işlemeyi ölçen bir testtir (82). Testin Türkçe güvenirlik ve geçerliliği 1999 yılında Karakaş ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (208).

3.2.4.2. AVL T

Kelime listelerinden oluşan AVL T'nin orijinal formu Rey (1964) tarafından geliştirilmiştir. AVL T sözel malzemeye ilişkin bilgi işleme süreçlerini çok yönlü olarak ölçmektedir. Bu süreçler arasında sözel öğrenme, anlık bellek (immediate memory span), geriye bozucu etki (retroactive interference), serbest hatırlama (free recall) ve süreli tanıma (recognition) belleği ile ilişkili süreçler ölçülebilmektedir (209).

AVLT'de, A ve B listelerinden oluşan iki liste ve her listede 15 kelime mevcuttur. A listesindeki kelimeler beş ardışık sırayla saniyede bir kelime hızında verilmiştir. B listesi, A listesi beş deneme şeklinde verildikten sonra karıştırıcı faktör olarak verilir. Alınan puan, öğrenme skorları (beş denemede her hatırlanan doğru kelime sayısı) ile erken ve geç hatırlama skorlarını ölçerek elde edilir (83). Yaşla azaldığı, artan zekayla ilişkili bulunan ve kadınlarda daha yüksek saptanan AVL T performansındaki düşüklük, daha çok sol hemisfer hasarları için güvenilir olduğu iddia edilmiştir (210). AVL T'nin Türkçe Formu, çok-yaklaşımlı bir araştırma kapsamında hazırlanmıştır (211).

3.2.4.3. Wisconsin Kart Eşleme Testi (WCST)

Wisconsin Kart Eşleme Testi, Berg tarafından 1948 yılında geliştirilmiş ve son şekli Heaton tarafından 1981 verilmiştir. Testte, dört adet uyarıcı kartı ile 64'er adet tepki kartından oluşan iki kart destesi kullanılır. Kartların her birinde değişik renk ve sayıda şekiller mevcuttur. Şekiller artı, daire, yıldız ve ya üçgen; şekillerin sayısı bir, iki, üç ve ya dört; şekillerin renkleri

ise kırmızı, yeşil, mavi ve ya sarı olarak ortaya çıkar. WCST'de kişiden istenen, destedeki her bir tepki kartını, doğru olduğunu düşündüğü uyarıcı kartı ile eşleştirebilmesidir. Ancak doğru kategori test boyunca değişmektedir; her tepkiden sonra, kişinin tepkisinin doğru veya yanlış olduğu kişiye bildirilir ancak doğru tepki çeşidinin ne olduğu konusunda bilgi verilmez. Test, altı kategori tamamlandığında ya da 128 kart bittiğinde sona erer. Testten 13 tipte puan hesaplanabilir (212). WCST'nin uygulanması sırasında, soyutlama, gruplandırma ve sıralama gibi işlevlere gereksinim duyulur; ayrıca kişinin kendi tepkisini de takip etmesi gerekir.

WCST, temelde perseveratif eğilim ve yürütücü işlevlerin değerlendirmektedir (213). Bu testle çalışma belleği ön planda olmak üzere, çalışma belleği ilişkili ile öğrenme ve pekiştirme gibi bilişsel yetiler ortaya koyulabilir (214). Tepki inhibisyonu, belirli bir bağlamda uygun olmayan eylemlerin bastırılması, dikkati odaklayabilme, problem çözme, bilgi üretimi, duruma göre başka bir cevap deseni oluşturma, kural oluşturabilme gibi yürütücü işlevler de, WCST test performansları ile ölçülmeye çalışılmıştır (95). WCST'nin Türkçe geçerlilik çalışmaları Karakaş ve arkadaşları tarafından 1998 yılında yapılmıştır (215).

Bu çalışmada testin bilgisayar formu kullanılmış olup; değerlendirme için tamamlanan kategori sayısı, toplam doğru sayısı, hata sayısı, perseveratif hata sayısı, perseveratif olmayan hata sayısı, perseveratif tepki sayısı ve perseverasyon yüzdesi dikkate alınmıştır.

3.2.4.4. İz Sürme Testi (Trail Making Test):

Bu test dikkat hızı, mental esneklik, görsel tarama ve motor-hızı değerlendirmektedir (216). Çalışma belleği, karmaşık dikkat, planlama ve set değiştirme gibi yürütücü işlevleri ölçmek için kullanılır ve görsel-mekânsal işleme ve motor yetenekleri gerektiren bir testtir (217).

Testin A bölümünde 1-25 arası noktalar tek sürekli bir çizgiyle birleştirilir, B bölümünde ise değişimli olarak bir harf bir sayı ile birleştirilir (218). A bölümü görsel tarama yetisine dayalı işleme hızını, B bölümü ise uyarıcı set değişikliği yapabilme ve ardışıklığı takip edebilmeyi değerlendirmektedir (219). Bu testin Türkçe güvenilirlik ve geçerlilik çalışması iki ayrı yaş grubu için iki farklı çalışma ile yapılmıştır (217,220).

3.2.4.5. Sayı Dizisi Testi (Digit Span Test):

WAIS-R'ın (Wechlers Adult Intelligence Scale-Revised) bir alt ölçeği olan Sayı Dizisi Testi; ileriye ve geriye doğru sayıların sıralanması ile iki bölüm şeklinde uygulanır (221). Düz sayı dizisi, kişinin söylenen karışık sayıları aynı sırada doğru olarak kaç sayıya kadar aklında tutup tekrar edebildiğini gösterir; bu bilgi kısa süreli belleği değerlendirmeye yarar. Ters sayı dizisi ise, denegin söylenen karmaşık sayıları, sonuncusundan başlayarak geriye doğru sırayla sayabilmesidir. Bu kısım çalışma belleği ve dikkat işlevinin değerlendirilmesini sağlar (222). Değerlendirmede, her iki bölümde doğru tekrarlanan sayılar göz önünde bulundurulmuştur. WAIS-R'nin standardizasyon çalışması Karakaş ve arkadaşları tarafından 1996 yılında yapılmıştır (223).

3.2.5. İstatistiksel analiz

Verilerin dağılımının normalliği Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirilmiştir. Normal dağılım gösteren değişkenler için, gruplar arası ortalamaların karşılaştırılması için, iki grup olduğu durumda student-T testi; ikiden fazla grup olması durumunda tek yönlü ANOVA testi kullanılmıştır. Post Hoc testler için varyansların homojen olduğu durumda Tukey testi, homojen olmadığı durumda ise Dunnett T3 testi ile kullanılmıştır. Normal dağılım göstermeyen değişkenlerde, gruplar arası ortancaların karşılaştırılması için Mann-Whitney U testi; ikiden fazla grup olması durumunda ise Kruskal-Wallis testi kullanılmıştır.

Kategorik verilerin ve oranların karşılaştırılmasında gruplar arası karşılaştırılmasında Ki-Kare testi kullanılmıştır. Değişkenler arasındaki ilişkiye, dağılımın normal olduğu veriler için Pearson korelasyon testiyle, dağılımın normal olmadığı veriler için ise Spearman korelasyon testi ile bakılmıştır.

Tanımlayıcı veriler ortalama $\pm$ standart sapma şeklinde; anormal dağılım gösterenler için ortanca (%25-%75) şeklinde; kategorik veriler için oranlar şeklinde yazılmıştır. Veriler Statistical Package for Social Sciences, Version 22.0 (SPSS Inc., Chicago, IL.) ile hazırlanan bir veri tabanına girilerek, istatistiksel analizi yapılmıştır.

4. BULGULAR

4.1. Hasta, kardeş ve kontrol gruplarında sosyodemografik özelliklerinin karşılaştırılması

Bu çalışmaya, Bolu K.H.B. Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim Araştırma Hastanesi'ne yatarak ya da ayaktan tedavi için başvuran, 9 kadın ve 27 erkek olmak üzere toplam 36 hasta alınmıştır. Kardeş grubu, şizofreni tanısı almış kardeşi olan 9 kadın, 22 erkek bireyden oluşurken; kontrol grubu 8 kadın ve 23 erkek kişiden oluşmaktadır.

Hasta, kardeş ve sağlıklı kontrol grubu yaş, cinsiyet, eğitim süresi ve düzeyi açısından istatistiksel olarak farksız gruplar şeklinde çalışmaya dâhil edilmiştir. Tüm örneklem grubunda alt gruplar açısından alkol, madde ve sigara kullanımı açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Hasta, kardeş ve kontrol gruplarının sosyodemografik verileri Tablo 4,1'de gösterilmiştir.

Tablo 4.1.Hasta, kardeş ve kontrol gruplarının sosyodemografik özellikleri

		Hasta	Hasta kardeşi	Kontrol	p	İst.
Yaş*		37,08±11,85	37,32±12,14	37,94±7,87	0,94	TYA
Cinsiyet**	Erkek	27 (%75)	22 (%70,9)	23 (%74,1)	0,92	X ² :0,15
	Kadın	9 (%25)	9 (%29,1)	8 (%25,9)		
Medeni durum**	Bekar	22(%61,1)	8 (%25,8)	2 (%6,5)	0,01	X ² :45,4
	Evli	4(%11,1)	21 (%67,7)	28 (%90,3)		
	Dul	10(%27,8)	2 (%6,5)	1 (%3,2)		
Eğitim durumu**	8 yıl ve altı	14 (%38,8)	15 (%48,3)	17 (%54,8)	0,41	X ² :1,74
	8 yıl üstü	22 (%61,2)	16 (%51,7)	14 (%45,2)		
Toplam eğitim süresi*		9,50±2,66	9,52±3,29	8,84±3,17	0,42	TYA
Sigara**	Var	21 (%58,3)	15(%48,4)	17(%54,8)	0,71	X ² :0,67
	Yok	15 (%41,7)	16 (%51,6)	14 (%45,2)		
Çalışma Durumu**	Çalışıyor	4 (%11,1)	26 (%83,9)	27 (%87,1)	0,01	X ² :51,8
	Çalışmıyor	32 (%88,9)	5 (%16,1)	4 (%12,9)		
Yaşadığı Yer**	Kırsal	13 (%36,1)	11 (%35,5)	1 (%3,2)	0,01	X ² :11,8
	Kentsel	23 (%63,9)	20 (%64,5)	30 (%96,8)		
Grupların Kiminle yaşadığı**	Yalnız	6 (%16,7)	1 (%3,2)	0 (%)	0,01	X ² :8,02
	Aile	30 (%83,3)	30 (%96,8)	31 (%100)		
*: Ortalama ± Standart Sapma **: Sayı ve Yüzde TYA: Tek Yönlü Anova						

4.2. Hasta, kardeş ve kontrol gruplarında bilişsel işlevlerin nöropsikolojik testler üzerinden ilişkisi

Gruplar, Stroop testi açısından kendi aralarında karşılaştırıldığında, renk okuma süresi ve kelime rengi söyleme süresi alt testi, hasta grubunda hem kontrol grubundan hem de kardeş grubundan yüksek idi ve bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır. Kelime okuma sürelerinde şizofreni ve kardeş grubu arasında anlamlı fark saptanırken ($p=0,022$); kardeşler ile kontroller arasında ve şizofreni ile kontroller arasında fark yoktu ($P=0,49$). Renk okuma, kelime okuma, kelime rengi söyleme alt testlerinde düzeltme ve hata yapma puanları açısından ise gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Grupların Stroop Testi açısından minimum, maksimum ve ortalama değerleri Tablo 4.2’de verilmiştir.

Tablo 4.2: Grupların Stroop testi puanlarına göre karşılaştırılması

	Hasta			Hasta Kardeşi			Kontrol			p
	Min	Max	Ort. $\pm$ SS	Min	Max	Ort. $\pm$ SS.	Min	Max	Ort. $\pm$ SS.	
Dörtgen rengi söyleme	28	125	61,36 $\pm$ 22,1	26	81	44,74 $\pm$ 12,9	33	72	45,74 $\pm$ 8,28	0,01*
Dörtgen rengi düzeltme	0	6	1,44 $\pm$ 1,46	0	4	0,81 $\pm$ 1,04	0	4	1,29 $\pm$ 0,97	0,07*
Dörtgen rengi yanlış	0	3	0,39 $\pm$ 0,68	0	1	0,06 $\pm$ 0,25	0	2	0,06 $\pm$ 0,35	0,01*
Kelime okuma süre	23	146	45,86 $\pm$ 21,8	21	63	35,16 $\pm$ 9,87	25	47	35,19 $\pm$ 6,16	0,01*
Kelime okuma düzeltme	0	5	0,53 $\pm$ 1,18	0	2	0,16 $\pm$ 0,45	0	1	0,13 $\pm$ 0,34	0,25*
Kelime okuma yanlış	0	2	0,08 $\pm$ 0,36	0	0	0,0 $\pm$ 0,0	0	0	0 $\pm$ 0	0,17*
Kelime rengi süre	59	271	124,75 $\pm$ 49,2	52	142	85,65 $\pm$ 25,0	54	133	87,06 $\pm$ 18,5	0,01*
Kelime rengi yanlış	0	15	2,61 $\pm$ 4,06	0	5	0,84 $\pm$ 1,26	0	4	0,45 $\pm$ 0,81	0,11*
Kelime rengi düzeltme	0	22	4,42 $\pm$ 4,47	0	9	3,06 $\pm$ 2,33	0	8	2,74 $\pm$ 2,08	0,19*

* KWT: Kruskal-Wallis Testi

Gruplar, İz Sürme A ve B testlerinde, süre uzunluğu ve hata sayıları açısından kendi aralarında karşılaştırıldığında, İz A formunun yanlış sayısı dışında hasta grubunun hem kontrol grubu hem de kardeş grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı olduğu saptanırken ($p<0,05$); İz A formunun yanlış sayısında ise gruplar arasında fark saptanmamıştır ($P=0,068$). Grupların iz sürme testi açısından minimum, maksimum ve ortalama değerleri Tablo 4.3’de verilmiştir.

Tablo 4.3: Grupların İz Sürme Testi puanlarına göre karşılaştırılması

	Hasta			Hasta Kardeşi			Kontrol			
	Min	Max	Ort. $\pm$ SS	Min	Max	Ort. $\pm$ SS.	Min	Max	Ort. $\pm$ SS.	p
İz A form süre	29	323	84,14 $\pm$ 59,03	20	105	42,71 $\pm$ 19,51	19	73	42,26 $\pm$ 15,65	0,01**
İz A form yanlış	0	6	0,61 $\pm$ 1,47	0	2	0,23 $\pm$ 0,49	0	1	0,03 $\pm$ 0,18	0,06**
İz B form süre	56	510	187,17 $\pm$ 80,7	49	240	120,03 $\pm$ 59,6	42	188	102,94 $\pm$ 37,1	0,01*
İz B form yanlış	0	22	5,74 $\pm$ 6,52	0	13	1,74 $\pm$ 2,84	0	2	0,48 $\pm$ 0,67	0,01**
* TYA: Tek Yönlü Anova ** KWT: Kruskal-Wallis Testi										

Tüm gruplar, Sayı Dizisi Testinin ileri sayı alt testinde alınan puanlar açısından kendi aralarında karşılaştırıldığında, hasta grubunun hem kontrol grubu hem de kardeş grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı olduğu saptandı ($p<0,05$). Geri sayı alt testinde ise sadece kontrol ve şizofreni grubu arasında anlamlı fark saptanırken ($p<0,05$); kardeşler ile kontroller arasında ve kardeşler ile hasta grubu arasında fark yoktu ($P=0,493$). Grupların Sayı Dizisi Testi açısından minimum, maksimum ve ortalama değerleri Tablo 4.4’de verilmiştir.

Tablo 4.4: Grupların Sayı Dizisi testi puanlarına göre karşılaştırılması

	Hasta			Hasta Kardeşi			Kontrol			
	Min	Max	Ort. $\pm$ SS	Min	Max	Ort. $\pm$ SS	Min	Max	Ort. $\pm$ SS	p
İleri Sayı	4	7	5,22 $\pm$ 0,92	4	8	5,39 $\pm$ 0,98	5	7	5,84 $\pm$ 7,35	0,01*
Geri Sayı	2	6	3,56 $\pm$ 1,02	2	7	3,77 $\pm$ 0,95	3	5	4,03 $\pm$ 0,54	0,01*
*KWT: Kruskal-Wallis Testi										

Tüm gruplar, Rey İşitsel Sözel Bellek Testi açısından kendi aralarında karşılaştırıldığında, tüm alt testlerde, hasta grubunun hem kontrol grubu hem de kardeş grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı olduğu saptandı. A3 doğru sayısı açısından kardeşler ve kontroller arasında sınırda bir anlamlılık ($P=0,049$) saptanırken; A6 doğru sayısı alt testinde ise tüm gruplar istatistiksel olarak anlamlı derecede birbirinden farklı bulunmuştur ($p<0,05$). AB çeldirici etkisi toplam puanı alt testinde ise tüm gruplar arasında fark saptanmamıştır ($P=0,375$). Grupların AVL T açısından minimum, maksimum ve ortalama değerleri Tablo 4.5’de verilmiştir.

Tüm gruplar, WCST açısından kendi aralarında karşılaştırıldığında, ilk kategoriye tamamlama için kullanılan kart sayısı, set kaybı sayısı ve tamamlanabilen kategori sayısı hariç diğer alanlarda hasta grubunun hem kontrol grubu hem de kardeş grubundan anlamlı derecede farklı olduğu saptanmıştır ($p<0,05$). İlk kategoriye tamamlama için kullanılan kart sayıları ve set kaybı sayısı açısından gruplar arasında ise anlamlı fark bulunmamıştır. Tamamlanabilen kategori sayısında ise sadece kontroller ve hasta grubu arasında anlamlı fark saptanırken; hasta grubu ile kardeş grubu arasında ve kontrol grubuyla kardeş grubu arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Grupların WCST açısından minimum, maksimum ve ortalama değerleri Tablo 4.6’da verilmiştir.

Tüm gruplar birlikte ele alınıp, kadın ve erkekler arasında test puanları açısından fark olup olmadığı araştırılmış olup; AVL T’nin alt testi olan AB çeldirici hata puanı açısından fark saptanmıştır. WCST, İz Sürme Testi, Stroop Testi ve Sayı Dizisi testinde ise istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Tablo 4.5: Grupların AVL T testi puanlarına göre karşılaştırılması

	Hasta			Hasta Kardeşi			Kontrol			
	Min	Max	Ort. $\pm$ SS	Min	Max	Ort. $\pm$ SS	Min	Max	Ort. $\pm$ SS	P
A1 doğru sayısı	1	10	5,11 $\pm$ 1,87	4	11	6,74 $\pm$ 1,87	4	12	7,52 $\pm$ 1,86	0,01*
A2 doğru sayısı	3	12	6,81 $\pm$ 1,99	5	14	9,26 $\pm$ 2,12	6	13	9,81 $\pm$ 1,77	0,01*
A3 doğru sayısı	3	14	8,53 $\pm$ 2,38	7	15	10,81 $\pm$ 2,05	9	14	12,03 $\pm$ 1,44	0,01*
A4 doğru sayısı	2	15	9,47 $\pm$ 2,75	8	15	12,32 $\pm$ 1,55	11	15	13,42 $\pm$ 1,43	0,01**
A5 doğru sayısı	4	15	10,36 $\pm$ 2,55	9	15	12,32 $\pm$ 1,55	11	15	13,87 $\pm$ 1,14	0,01**
A doğru ortalaması	2,8	11,8	8,06 $\pm$ 2,03	7	13,6	12,97 $\pm$ 1,51	9	13,8	11,32 $\pm$ 1,27	0,01*
B doğru puanı	1	9	4,78 $\pm$ 1,74	4	10	10,43 $\pm$ 1,56	5	11	7,42 $\pm$ 1,45	0,01*
A6dogrupua ni	4	14	9,33 $\pm$ 2,50	6	15	11,94 $\pm$ 1,87	11	15	13,55 $\pm$ 1,28	0,01**
A7dogrupua ni	0	14	8,17 $\pm$ 3,25	7	15	11,81 $\pm$ 2,08	9	15	13,26 $\pm$ 1,54	0,01**
A tanıyarak hatırlama	0	15	11,72 $\pm$ 3,29	10	15	13,81 $\pm$ 1,44	10	15	14,48 $\pm$ 1,18	0,01**
B tanıyarak hatırlama	0	15	5,22 $\pm$ 3,95	2	15	10,03 $\pm$ 3,59	3	14	10,35 $\pm$ 2,47	0,01*
AB tanıyarak hatırlama	0	30	17,17 $\pm$ 6,46	17	30	24,87 $\pm$ 3,59	17	29	25,23 $\pm$ 2,65	0,01**
AB çeldirici etkisi toplam puanı	0	17	2,67 $\pm$ 3,31	0	7	1,74 $\pm$ 1,77	0	4	1,42 $\pm$ 1,14	0,37**
*TYA: Tek Yönlü Anova ** KWT: Kruskal-Wallis Testi										

Tablo 4.6: Grupların WCST puanlarına göre karşılaştırılması

	Hasta			Hasta Kardeşi			Kontrol			
	Min	Max	Ort. $\pm$ SS	Min	Max	Ort. $\pm$ SS	Min	Max	Ort. $\pm$ SS	p
Doğru Sayısı	25,0	94,0	60,47 $\pm$ 17,68	37	105	76,19 $\pm$ 17,4	39	108	73,5 $\pm$ 17,94	0,01*
Toplam Hata	34,0	103	67,52 $\pm$ 17,68	23	91	51,80 $\pm$ 17,4	20	89	54,5 $\pm$ 17,94	0,01*
Perseveratif Cevap	12,0	116	46,00 $\pm$ 27,38	10	65	35,93 $\pm$ 14,4	9	66	31,56 $\pm$ 15,72	0,01*
Nonperseveratif Hata Sayısı	1	79	28,94 $\pm$ 18,21	8	41	20,64 $\pm$ 8,55	8	68	26,56 $\pm$ 12,72	0,08**
Perseveratif Hata Sayısı	12	87	38,58 $\pm$ 20,13	9	55	31,16 $\pm$ 11,36	9	58	27,93 $\pm$ 12,64	0,01*
Kategori	0,00	8,0	2,02 $\pm$ 1,87	0	9	3,22 $\pm$ 2,34	0	8	3,43 $\pm$ 2,32	0,01*
Perseveratif Hata Yüzdesi	9,38	67,97	30,14 $\pm$ 15,73	7,03	42,97	24,34 $\pm$ 8,87	7,03	45,31	21,82 $\pm$ 9,87	0,01**
İlk kategori Tamamlama için Kullanılan kart	0	124	29,15 $\pm$ 29,8	0	54	16,87 $\pm$ 12,24	0	110	22,2 $\pm$ 26,85	0,14**
Set Kaybı Sayısı	0	6	1,47 $\pm$ 1,66	0	8	2,03 $\pm$ 1,95	0	7	1,46 $\pm$ 1,50	0,39**
*TYA: Tek Yönlü Anova ** KWT: Kruskal-Wallis Testi										

4.3. Hasta, kardeş ve kontrol gruplarının serum CRP düzeylerinin karşılaştırılması

CRP düzeyleri açısından tüm gruplar kendi aralarında karşılaştırıldığında, hasta grubunun CRP düzeyleri hem kontrol grubu, hem de kardeş grubundan yüksek idi ve bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı idi ($p<0,05$). Kardeş grubu ve kontrol grubu arasında ise CRP düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($P=0,89$). Gruplara ait CRP değerleri Tablo 4.7’de gösterilmiştir.

Tablo 4.7: Hasta, kardeş ve kontrol gruplarının serum CRP düzeylerine göre karşılaştırılması

		Hasta	Hasta kardeşi	Kontrol	p
CRP	min	0,10	0,10	0,10	0,01*
	max	31,5	17,5	26,3	
	Ort. ±SS	5,24±7,16	1,11±3,22	2,01±5,99	
* KWT: Kruskal-Wallis Testi					

Şizofreni hasta grubunda, CRP düzeyleri ile Stroop testinde bakılan kelime okuma düzeltme puanları ($p=0,041$), kelime rengi yanlış puanı ($p=0,05$), kelime rengi okumada düzeltme puanları ($p=0,004$), iz sürme A form süre miktarı ($p=0,05$) arasında pozitif yönde anlamlı ilişki saptandı.

Tüm gruplar, bilişsel işlevler ile CRP düzeyleri açısından karşılaştırıldığında ise, Stroop alt testlerinden ‘kelime okuma düzeltme’, ‘kelime rengi düzeltme’ puanları ile arasında istatistiksel olarak pozitif yönde ilişki saptanmıştır. İz sürme testinde, hem süre hem de hata puanları ile CRP düzeyleri pozitif yönde ilişkili bulunmuştur. AVLT’de hem A1-A5 alt testleri ile ilişkili kısa süreli işitsel bellekte, hem de A7 ve tanıyarak hatırlama ile ilişkili uzun süreli bellek puanları arasında pozitif yönde ilişki saptanmıştır. CRP ile Sayı Dizisi Testi ve WCSTarasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Tüm gruplarda, kadın ve erkek bireyler arasında ise CRP düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

4.4. Hasta, kardeş ve kontrol gruplarının serum D vitamini düzeylerinin karşılaştırılması

Tüm gruplar, D vitamini düzeyleri açısından karşılaştırıldığında, gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı. Gruplara ait D vitamini değerleri Tablo 4.8’de gösterilmiştir.

Tablo 4.8: Hasta, kardeş ve kontrol gruplarının serum D vitamini düzeylerine göre karşılaştırılması

		Hasta	Hasta kardeşi	Kontrol	p
D vitamini	min	6,9	4,2	11,4	0,52*
	max	63,2	38,3	34,1	
	Ort. ±SS	22,45±11,89	24,44±6,84	21,99±6,27	
* TYA: Tek Yönlü Anova					

Hasta grubunda, D vitamini düzeylerinin test puanları ile ilişkisine bakıldığında Stroop alt testinde kelime rengi okuma süresi ile istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu ($p=0,12$). WCST alt testlerinde ise, perseveratif hata sayısı ile anlamlı derecede ilişki saptanırken ($p=0,018$); AVL T ve Sayı dizisi testi ile bir ilişki saptanmadı.

Tüm gruplar, D vitamini düzeyleri ile test puanları arasındaki ilişki açısından incelendiğinde; Stroop testinde, kelime rengi okuma süresi, dörtgen renk okuma süresi ve kelime okuma sürelerinin uzunluğu ile ters orantılı şekilde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanırken ($p<0,05$); WCST puanları, AVL T puanları, Sayı Dizisi Testi puanları, İz Sürme Testi puanları ile D vitamini düzeyleri arasında ise istatistiksel açıdan anlamlı ilişki saptanmadı.

Tüm gruplar, kadın ve erkek bireyler arasında D vitamini düzeyleri açısından fark olup olmadığı açısından karşılaştırıldığında ise, kadın bireylerde erkeklere göre D vitamini düzeyinin düşük olduğu ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır.

4.5. Hasta, kardeş ve kontrol gruplarında D vitamini ve CRP düzeylerinin ilişkisi

Tüm gruplar ayrı ayrı ele alındığında, bütün gruplarda CRP ve D vitamini düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$).

4.6. Hasta grubunun, hastalık özellikleri açısından karşılaştırılması

Hastalara ait frekans ve tanımlayıcı özellikler tablo 4.9’da; SANS ve SAPS ölçeği puan değerleri tablo 4.10’da verilmiştir.

Tablo 4.9: Hasta grubuna ait tanımlayıcı özellikler

Klinik Global İzlem*	Hafif düzey hasta	2 (%5,6)
	Orta düzey hasta	11 (%30,6)
	Belirgin düzey hasta	20 (%55,6)
	Ağır düzey hasta	3 (%8,3)
Akut stresör*	Var	11 (%30,6)
	Yok	25 (%69,4)
Hastalık özelliği*	İlaç-naiv psikoz	14 (%38,1)
	Tedavi almış şizofreni	22 (%61,9)
Şiddet öyküsü*	Var	13 (%36,1)
	Yok	23 (%63,9)
Ailede psikiyatrik Hastalık öyküsü*	Var	20 (%55,6)
	Yok	16 (%44,4)
CDS total*	0	27 (%75)
	1	6 (%16,7)
	2	3 (%8,3)

Tablo 4.10: Hastalara ait SANS ve SAPS ölçeği puanları

	Min	Max	Ort.±SS
SAPSTOTAL	15	65	38,13±13,30
SAPS Varsanılar	3	18	8,61±3,81
SAPS Hezeyan	6	27	14,33±5,82
SAPS Bizar	0	16	7,05±3,94
SAPS Düşünce Bozukluğu	1	25	8,13±5,40
SANSTOTAL	5	92	36,44±21,96
SANS Düzleşme	0	29	8,83±8,24
SANS Aoloji	0	19	4,72±4,74
SANS Apati	2	19	7,91±4,08
SANS Anhedoni	0	18	9,33±4,95
SANS Dikkat	1	12	5,63±3,32

Hastalık süresi ile bilişsel işlevler arasındaki ilişkinin ortaya koyulabilmesi için yapılan korelasyontestinde, hastalık süresi ile Stroop alt testleri olan dörtgen rengi söyleme süresi ($p=0,009$), dörtgen rengi yanlış okuma sayısı ($p=0,017$), kelime okuma süresi ($p=0,049$), kelime okuma yanlış sayısı ($p=0,016$) ve kelime rengi süresi ($p=0,04$) arasında pozitif yönde ilişki saptandı. Hastalık süresi ile iz sürme testi puanları karşılaştırıldığında, A formu süresi ($p=0,005$), B formu süresi ($p=0,017$), iz sürme B formu yanlışma sayısı ($p=0,041$) arasında pozitif yönde ilişki vardı. Hastalık süresi, Sayı dizisi test puanları ile karşılaştırıldığında, yalnızca Geri sayma puanında pozitif yönde bir ilişki saptanırken ($p=0,043$); AVLT’de ise, A1 ($p=0,004$) ve A6 ($p=0,011$) alt testlerinde pozitif yönde ilişki saptanmıştır. Hastalık süresi ile WCST değerleri arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Ayrıca, hastalık süresi ile D vitamini düzeyi arasında pozitif yönde ilişki ($p=0,000$) saptanmıştır. Yatış sayısı ($p=0,01$) ve yatış süreleri ($p=0,05$) ile D vitamini düzeyleri arasında da pozitif yönde ilişki saptanmıştır. Hastalık süresi ile CRP düzeyleri arasında ise ilişki saptanmamıştır. Hasta grubuna ait ortalama hastalık süresi, yatış sıklığı ve yatış süresiyle ilgili veriler ise, Tablo 4.11’de verilmiştir.

Tablo 4.11:Hasta grubuna ait tanımlayıcı özellikler

	Min	Max	Ort.±SS	D vitamini	CRP
Hastalık süresi (yıl)	0,5	35	10,36±9,22	$p=0,01$	$P>0,05$
Yatış sayısı	0	14	1,94± 3,17	$p=0,01$	$P>0,05$
Toplam yatış süresi(ay)	0	30	4,42± 8,05	$p=0,05$	$P>0,05$

Hasta grubu, daha önce psikiyatrik tedavi görmüş olan ve olmayan şeklinde iki gruba ayrılmış; sonra bu iki grup arasında tedavi almış olma ile bilişsel işlevler, CRP ve D vitamini düzeyleri açısından ilişkisi incelenmiştir. İki grup arasında AVLT testinin A6 alt testi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanırken ($p=0,041$); Stroop testi, WCST, iz sürme testi ve sayı dizisi testleri arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. İki grup arasında D vitamini düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunurken ($p=0,049$); CRP düzeyleri açısından ise anlamlı fark saptanmamıştır ($P>0,05$). SANS ve SAPS puanları açısından da istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamamıştır.

Hasta grubunda bilişsel işlevler, CRP ve D vitamini düzeyleri cinsiyetlere göre ele alındığında, AVLT’de A5 ve A7 alt testlerde istatistiksel olarak anlamlı derecede fark saptanmış olup; diğer testlerde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Aynı şekilde D vitamini ve CRP düzeyleri açısından ise anlamlı fark bulunamamıştır.

Hastalığın klinik şiddeti ile AVLT puanları arasındaki ilişki Tablo 4.12’de, Stroop test puanları arasındaki ilişki Tablo 4.13’de, İz Sürme Testi puanları arasındaki ilişki Tablo 4.14’de, Sayı Dizisi Testi puanları arasındaki ilişki Tablo 4.15’de, WCST puanları arasındaki ilişki Tablo 4.16’da, CRP ve D vitamini düzeyleri arasındaki ilişki ise Tablo 4.17’de verilmiştir.

Tablo 4.12: Hastalarda SANS ve SAPS ölçek puanları ile AVL T puanlarının karşılaştırılması(p değeri / r değeri)

	A1	A2	A3	A4	A5	Adoğr u ort.	B	A6	A7	A tanıma	B tanıma	AB toplam tanıma	Çeldirici sayısı
SAPS TOTAL	0,77/ 0,05	0,97/ 0,01	0,83/ -0,03	0,40/ -0,14	0,73/ -0,05	0,80/ -0,04	0,32/ -0,17	0,6/ -0,09	0,38/ -0,15	0,05/ -0,32	0,11/ -0,26	0,126/ -0,26	0,99/ 0,00
Varsanılar	0,66/ -0,07	0,18/ -0,22	0,41/ -0,14	0,31/ -0,17	0,05/ -0,32	0,28/ -0,18	0,37/ -0,15	0,05/ -0,32	0,03/ -0,36	0,13/ -0,25	0,09/ -0,28	0,133/ -0,25	0,54/ -0,10
Hezeyanlar	0,18/ 0,22	0,54/ 0,10	0,52/ 0,11	0,55/ 0,10	0,39/ 0,14	0,43/ 0,13	0,41/ -0,13	0,93/ -0,01	0,97/ -0,00	0,74/ -0,05	0,93/ -0,01	0,75/ 0,05	0,50/ 0,11
Bizar	0,82/ -0,03	0,50/ 0,11	0,78/ 0,04	0,91/ 0,01	0,94/ 0,01	0,45/ 0,13	0,81/ 0,04	0,39/ 0,14	0,89/ 0,02	0,07/ -0,29	0,05/ -0,32	0,01/ -0,39	0,89/ -0,02
Düşünce Boz.	0,49/ 0,11	0,91/ -0,01	0,88/ -0,02	0,13/ -0,25	0,65/ -0,07	0,56/ -0,09	0,75/ -0,05	0,61/ -0,08	0,45/ -0,13	0,07/ -0,30	0,22/ -0,20	0,18/ -0,22	0,78/ 0,04
SANSTOTAL	0,03/ -0,35	0,16/ -0,23	0,09/ -0,28	0,03/ -0,36	0,023/ -0,37	0,02/ -0,37	0,75/ -0,05	0,27/ -0,18	0,11/ -0,27	0,04/ -0,34	0,004/ -0,46	0,003/ -0,48	0,22/ -0,20
Düzleşme	0,17/ -0,23	0,76/ -0,05	0,37/ -0,15	0,12/ -0,25	0,11/ -0,27	0,10/ -0,27	0,94/ 0,01	0,93/ -0,01	0,36/ -0,15	0,06/ -0,30	0,01/ -0,39	0,01/ -0,41	0,13/ -0,25
Aloji	0,008/ -0,43	0,03/ -0,36	0,04/ -0,33	0,02/ -0,37	0,02/ -0,36	0,004/ -0,46	0,77/ -0,05	0,24/ -0,19	0,12/ -0,26	0,02/ -0,38	0,03/ -0,34	0,023/ -0,37	0,32/ -0,16
Apati	0,13/ -0,25	0,37/ -0,15	0,39/ -0,14	0,18/ -0,22	0,12/ -0,26	0,28/ -0,18	0,86/ -0,02	0,28/ -0,18	0,15/ -0,24	0,11/ -0,26	0,01/ -0,41	0,007/ -0,44	0,39/ -0,14
Anhedoni	0,16/ -0,23	0,26/ -0,18	0,09/ -0,27	0,11/ -0,27	0,06/ -0,30	0,12/ -0,26	0,92/ 0,01	0,32/ -0,16	0,23/ -0,20	0,11/ -0,27	0,01/ -0,41	0,006/ -0,44	0,63/ -0,08
Dikkat	0,01/ -0,39	0,006/ -0,45	0,02/ -0,36	0,00/ -0,50	0,001/ -0,51	0,003/ -0,47	0,13/ -0,25	0,007/ -0,44	0,008/ -0,43	0,04/ -0,33	0,002/ -0,49	0,00/ -0,43	0,34/ -0,16

Tablo 4.13: Hastalarda SANS ve SAPS ölçek puanları ile Stroop test puanlarının karşılaştırılması (p değeri / r değeri)

	Dörtgen Renk süresi	Dörtgen renk düzelt	Dörtgen renk yanlış	Kelime okuma süresi	Kelime okuma düzelt	Kelime okuma yanlış	Kelime rengi süresi	Kelime rengi yanlış	Kelime rengi düzelt
SAPS TOTAL	0,91/0,18	0,86/0,29	0,42/0,13	0,27/0,18	0,87/ 0,02	0,49/ -0,11	0,45/ 0,12	0,66/ 0,07	0,07/ 0,29
Varsanılar	0,40/-0,14	0,46/-0,12	0,69/0,06	0,20/0,21	0,36/ 0,15	0,72/ -0,06	0,72/ 0,06	0,70/ 0,06	0,41/ 0,14
Hezeyanlar	0,25/-0,19	0,89/ 0,02	0,44/ 0,13	0,67/-0,07	0,86/ 0,02	0,09/ -0,28	0,99/ 0,00	0,83/ 0,03	0,22/ 0,20
Bizar	0,25/ 0,19	0,86/ 0,02	0,67/-0,07	0,11/ 0,26	0,20/ -0,21	0,95/ 0,01	0,93/ 0,01	0,59/ -0,09	0,32/ 0,16
Düşünce Bozukluğu	0,26/ 0,19	0,22/ 0,20	0,44/ 0,13	0,45/ 0,12	0,91/-0,01	0,63/ 0,08	0,12/ 0,26	0,35/ 0,15	0,06/ 0,30
SANS TOTAL	0,015/ 0,4	0,52/ 0,10	0,56/ 0,10	0,006/ 0,44	0,11/ 0,27	0,05/ 0,32	0,13/ 0,25	0,30/ 0,17	0,07/ 0,30
Düzleşme	0,011/ 0,41	0,45/ 0,12	0,65/ 0,07	0,04/ 0,34	0,32/ 0,16	0,04/ 0,33	0,38/ 0,14	0,93/ -0,01	0,08/ 0,29
Aloji	0,182/ 0,22	0,91/ 0,01	0,82/ -0,03	0,074/ 0,3	0,08/ 0,29	0,06/ 0,30	0,14/ 0,25	0,09/ 0,28	0,22/ 0,20
Apati	0,059/ 0,31	0,84/ 0,03	0,39/ 0,14	0,009/ 0,43	0,15/ 0,24	0,08/ 0,29	0,20/0,21	0,32/ 0,16	0,32/ 0,16
Anhedoni	0,038/ 0,34	0,74/ 0,05	0,49/ 0,11	0,005/ 0,46	0,08/ 0,29	0,25/ 0,19	0,27/ 0,18	0,31/ 0,17	0,19/ 0,22
Dikkat	0,043/ 0,33	0,43/ 0,13	0,55/ 0,10	0,008/ 0,43	0,07/ 0,30	0,08/ 0,29	0,008/ 0,43	0,041/ 0,34	0,05/ 0,32

Tablo 4.14: Hastalarda SANS ve SAPS ölçek puanları ile İz Sürme Testi puanlarının karşılaştırılması (p değeri / r değeri)

	A form süresi	A form yanlış	B form süresi	B form yanlış
SAPS TOTAL	0,12/ 0,26	0,73/ -0,05	0,37/ 0,15	0,13/ 0,26
Varsanılar	0,27/ 0,18	0,73/ 0,05	0,46/ 0,12	0,76/ 0,05
Hezeyanlar	0,67/ -0,07	0,07/ -0,29	0,91/ -0,01	0,46/ -0,12
Bizar	0,06/ 0,31	0,27/ 0,18	0,53/ 0,10	0,04/ 0,34
Düşünce Bozukluğu	0,04/ 0,34	0,71/ -0,06	0,20/ 0,22	0,02/ 0,37
SANS TOTAL	0,03/ 0,36	0,02/ 0,37	0,528/ 0,11	0,05/ 0,32
Düzleşme	0,19/ 0,22	0,14/ 0,24	0,64/ -0,08	0,49/ 0,11
Aloji	0,01/ 0,39	0,10/ 0,27	0,37/ 0,15	0,05/ 0,33
Apati	0,01/ 0,40	0,03/ 0,35	0,30/ 0,17	0,01/ 0,42
Anhedoni	0,07/ 0,29	0,003/ 0,47	0,50/ 0,11	0,06/ 0,31
Dikkat	0,006/ 0,45	0,014/ 0,40	0,06/ 0,31	0,02/ 0,38

Tablo 4.15: Hastalarda SANS ve SAPS ölçek puanları ile Sayı Dizisi Test puanlarının karşılaştırılması (p değeri / r değeri)

	İleri sayı	Geri sayı
SAPS TOTAL	0,58/ -0,09	0,73/ 0,05
Varsanılar	0,54/ -0,10	0,77/ 0,05
Hezeyanlar	0,57/ -0,09	0,64/ 0,07
Bizar	0,46/ 0,12	0,74/ 0,05
Düşünce Boz.	0,70/ -0,06	0,69/ 0,06
SANS TOTAL	0,31/ -0,17	0,26/ -0,19
Düzleşme	0,48/ -0,12	0,77/ -0,05
Aloji	0,04/ -0,33	0,12/-0,26
Apati	0,54/ -0,10	0,30/ -0,17
Anhedoni	0,78/ 0,04	0,89/ -0,02
Dikkat	0,13/-0,25	0,01/ -0,40

Tablo 4.16: Hastalarda SANS ve SAPS ölçek puanları ile WCST puanlarının karşılaştırılması (p değeri / r değeri)

	Doğru sayısı	Toplam hata	Perseveratif cevap	Nonperseveratif hat	Perseveratif hata	Kategori sayısı	İlk kat. Tamamlama cevap sayısı	Set kaybetme sayısı
SAPS TOTAL	0,33/ -0,16	0,33/ 0,16	0,613/ 0,08	0,85/ 0,03	0,74/ 0,05	0,27/ -0,18	0,28/ -0,19	0,494/ -0,11
Varsanılar	0,47/ -0,12	0,47/ 0,12	0,993/ 0,002	0,776/ 0,04	0,869/ -0,02	0,839/ 0,03	0,446/ -0,13	0,299/ -0,17
Hezeyanlar	0,85/ -0,03	0,85/ 0,03	0,666/ 0,07	0,786/ -0,04	0,743/ 0,05	0,457/ -0,12	0,653/ -0,08	0,685/ 0,07
Bizar	0,6/ -0,08	0,6/ 0,08	0,826/ -0,03	0,591/ -0,09	0,768/ -0,05	0,747/ -0,05	0,090/ -0,30	0,412/ -0,14
Düşünce Boz.	0,19/ -0,22	0,19/ 0,22	0,497/ 0,11	0,478/ 0,12	0,606/ 0,08	0,22/ -0,21	0,627/ -0,08	0,592/ -0,09
SANS TOTAL	0,05/ -0,32	0,05/ 0,32	0,357/ 0,15	0,294/ -0,18	0,297/ 0,17	0,024/ -0,37	0,112/ -0,28	0,394/ -0,14
Düzleşme	0,06/ -0,3	0,06/ 0,3	0,640/ 0,08	0,792/ -0,04	0,562/ 0,10	0,006/ -0,44	0,107/ -0,29	0,551/ -0,10
Aloji	0,04/ -0,34	0,04/ 0,34	0,090/ 0,28	0,217/ -0,21	0,070/ 0,30	0,122/ -0,26	0,559/ -0,10	0,258/ -0,19
Apati	0,05/ -0,32	0,05/ 0,32	0,770/ 0,05	0,524/ -0,11	0,634/ 0,08	0,011/ -0,41	0,134/ -0,27	0,540/ -0,10
Anhedoni	0,32/ -0,16	0,32/ 0,16	0,841/ 0,03	0,521/ -0,11	0,735/ 0,05	0,095/ -0,28	0,201/ -0,23	0,489/ -0,11
Dikkat	0,19/ -0,21	0,19/ 0,21	0,330/ 0,16	0,171/ -0,23	0,31/ 0,17	0,109/ -0,27	0,369/ -0,16	0,33/ -0,16

Tablo 4.17: Hastalarda SANS ve SAPS puanları ile CRP ve D vitamini düzeylerinin karşılaştırılması (p değeri / r değeri)

	CRP	D vitamini
SAPS TOTAL	0,24/ 0,19	0,56/ -0,1
Varsanılar	0,89/ 0,02	0,77/ 0,05
Hezeyanlar	0,70/ 0,06	0,68/ -0,07
Bizar davranış	0,43/ 0,13	0,82/ -0,04
Pozitif Düşünce Bozukluğu	0,22/ 0,20	0,18/ -0,23
SANS TOTAL	0,69/ 0,06	0,06/ -0,31
Düzleşme-Küntleşme	0,59/ -0,09	0,18/ -0,22
Aloji	0,26/ 0,19	0,64/ -0,08
Apati	0,47/ 0,12	0,03/ -0,36
Anhedoni	0,46/ 0,12	0,09/ -0,28
Dikkat	0,23/ 0,20	0,20/ -0,22

5. TARTIŞMA

Şizofreni hastalığı, toplumda her sosyoekonomik katmanda rastlanılması, hastalığın erken yaşlarda başlaması, kronik bir seyir izlemesi ve hastalarda ruhsal, sosyal, mesleki ve ekonomik alanlarda bozulmalara neden olmasından dolayı üzerinde en çok çalışılan psikiyatrik bozukluklardan biridir (2). Şizofrenide, negatif belirtilerin ve bilişsel bozuklukların uzun dönemdeki etkileri, morbidite açısından önemli sonuçlara neden olmaktadır (3). Bu nedenle, şizofreni patofizyolojisi ve tedavisinde elde edilecek gelişmeler psikososyal yük açısından önem arz etmektedir. Son yıllarda, şizofreni hastalarında ve biyolojik akrabalarında saptanan bilişsel bozukluklarla ilişkili, genetik yatkınlık ile ilişkili endofenotipleri belirleyebilme amacıyla yapılan çalışmalar hızla artmaktadır. Şizofreni hastalarının birinci derece yakınlarında yapılan çalışmalar endofenotiplerin ortaya çıkarılması açısından önem taşımaktadır. Hastalarda var olduğu gösterilen yürütücü işlev bozukluklarının hasta yakınlarında da hafif düzeyde de olsa görüldüğü bildirilmiştir (192).

Bu noktadan hareketle yaptığımız çalışmaya, psikotik bozukluk tanısıyla başvuran hastalar ile şizofreni tanısı almış kardeşi olan sağlıklı bireyler ve sağlıklı kontrollerden çalışma kriterlerine uygun olan bireyler dahil edilmiş olup; tüm grupların bilişsel işlevleri nöropsikolojik testlerle değerlendirilmiş; serum CRP ve D vitamini düzeyleri biyokimyasal olarak ölçülmüştür. Hastaların bilişsel işlevleri ile biyokimyasal değerleri kardeş grubu ve kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. Ayrıca, çalışmamız, şizofreni hastalarında endofenotipik özellikleri D vitamini ve CRP düzeyleri üzerinden inceleyen nadir çalışmalardan biri olduğundan; inflamatuvar süreçlerin endofenotipik özelliklerle ilişkisini ortaya koymak açısından da önemli olduğu düşünülmektedir.

Çalışmada elde edilen önemli bulguları özetleyecek olursak;

1-) Üç grubun özellikleri incelendiğinde, gruplar yaş, cinsiyet, eğitim düzeyi açısından benzer olarak bulunmuştur. Hasta grubunda, kadın ve erkek katılımcıların D vitamini ve CRP düzeyleri açısından karşılaştırıldığında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Bilişsel işlevler cinsiyetlere göre incelendiğinde ise, AVL'T'de A5 ve A7 alt testlerinde anlamlı derecede ilişki saptanırken; diğer testlerde böyle bir fark saptanmamıştır.

2-) Tüm gruplar, Sayı Dizisi Testinin ileri sayı alt testinde alınan puanlar açısından kendi aralarında karşılaştırıldığında, hasta grubunda hem kontrol grubu hem de kardeş grubundan düşük puanla elde edilmiş olup, bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı idi. Geri sayı alt testinde ise şizofreni grubunda kontrol grubuna göre düşük puan elde edilmiş olup bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı idi, kardeş grubu ile kontrol grubu ve şizofreni grubu arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

3-) Stroop testinde ise, renk okuma süresi, kelime rengi söyleme süresi açısından hasta grubunda hem kontrol grubu hem de kardeş grubuna göre yüksek skorlar elde edilmiş olup bu farklılığın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülürken; Kelime okuma süresi açısından karşılaştırıldığında şizofreni grubunda kardeş grubuna göre yüksek skorlar elde edilmiş olup bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır.

4-) Rey İşitsel Sözel Bellek Testi'ne bakıldığında, tüm alt testlerde, hasta grubunun hem kontrol grubu hem de kardeş grubundan farklı olduğu saptandı. A3 doğru sayısı açısından kardeşler ve kontroller arasında sınırda bir anlamlılık varken; A6 doğru sayısında ise tüm gruplar anlamlı derecede birbirinden farklı olduğu görülmüştür.

5-) Tüm gruplar, WCST açısından ele alındığında, ilk kategoriye tamamlama için kullanılan kart sayısı, set kaybı sayısı ve tamamlanabilen kategori sayısı hariç diğer alanlarda hasta grubunun hem kontrol grubu hem de kardeş grubundan daha kötü performans sergilediği görülmüştür. Tamamlanabilen kategori sayısında ise sadece kontroller ve hasta grubu arasında anlamlı derecede fark saptanmıştır.

6-) Gruplar, iz sürme A ve B alt testlerinde süre ve hata sayısı açısından kendi aralarında karşılaştırıldığında, İz A formunun yanlış sayısı dışında hasta grubunun hem kontrol grubu hem de kardeş grubundan daha kötü performans sergilediği saptanmıştır.

7-) CRP düzeyleri açısından tüm gruplar kendi aralarında karşılaştırıldığında, hasta grubunun hem kontrol grubu, hem de kardeş grubundan yüksek CRP düzeylerine sahip olduğu ve bu yüksekliğin istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır.

8-) Tüm gruplar bilişsel işlevler ve CRP düzeyleri açısından karşılaştırıldığında, Stroop alt testlerinden 'kelime okuma düzeltme', 'kelime rengi düzeltme' puanları ile arasında pozitif

yönde ilişki saptanırken; iz sürme testinde ise hem süre hem de hata puanları ile pozitif yönde ilişkili olduğu bulunmuştur. AVLT’de hem A1-A5 alt testlerle ilişkili kısa süreli işitsel bellek hem de A7 ve tanıyarak hatırlama ilişkili uzun süreli bellek puanları ile ilişkili olduğu saptanırken; Sayı Dizisi Testi ve WCST ile aralarında anlamlı fark saptanmamıştır.

9-) Tüm gruplar, D vitamini düzeyleri açısından karşılaştırıldığında, gruplar arasında istatistiksel açıdan fark saptanmamıştır.

10-) Tüm gruplar, D vitamini düzeyleri ile test puanları arasında korelasyon varlığı açısından incelendiğinde; Stroop testinde, kelime rengi okuma süre, dörtgen renk okuma süre ve kelime okuma sürelerinin uzunluğu ile ters orantılı şekilde bir ilişki olduğu saptanırken; WCST puanları, AVLT puanları, Sayı Dizisi Testi puanları, İz Sürme Testi puanları ile D vitamini düzeyleri arasında ise anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

11-) Hasta grubunda, hastalık süresi ile bilişsel işlevler arasındaki ilişki ele alındığında, hastalık süresi ile Stroop alt testleri olan dörtgen rengi söyleme süresi, dörtgen rengi yanlış okuma sayısı, kelime okuma süresi, kelime okuma yanlış sayısı ve kelime rengi süresi arasında pozitif yönde bir ilişki saptanmıştır. Aynı şekilde; iz sürme testi puanları ile karşılaştırıldığında, A formu süresi, B formu süresi, iz sürme B formu yanılma sayısı arasında da pozitif yönde anlamlı ilişki olduğu görülmüştür. Hastalık süresi ile sayı dizisi test puanları karşılaştırıldığında ise, yalnızca geri sayma puanında anlamlı bir ilişki saptanırken; AVLT puanlarında ise, A1 ve A6 alt testleri ile anlamlı ilişki saptanmıştır. Hastalık süresi ile WCST değerleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

12-) Hastalık süresi ile CRP düzeyleri arasında bir ilişki saptanmazken; hastalık süresi ile D vitamini düzeyi arasında ise negatif yönde anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Ayrıca, yatış sayısı ve yatış süreleri ile D vitamini düzeyleri arasında da anlamlı düzeyde ilişki saptanmıştır.

13-) Hasta grubu, daha önce psikiyatrik tedavi gören ve tedavi görmeyen şeklinde iki gruba ayrılarak; tedavi görmüş olmanın bilişsel işlevler, CRP ve D vitamini ile ilişkisine bakılmıştır. Bu iki grup arasında AVLT testinin A6 alt testinde tedavi görmeyen grubun daha kötü bir

performans sergilediği saptanırken; Stroop testi, WCST, İz Sürme Testi ve Sayı Dizisi Testleri açısından ise anlamlı fark saptanmamıştır. Ayrıca, iki grup arasında D vitamini düzeyleri açısından anlamlı fark bulunmuş; tedavi alan grubun D vitamini düzeylerinin daha düşük olduğu görülmüştür. CRP düzeyleri açısından ise anlamlı bir fark saptanmamıştır. Hastalığın klinik şiddeti açısından ele alındıklarında ise, anlamlı bir fark bulunmamıştır.

14-) Hasta grubunda, kadın ve erkek katılımcıların D vitamini ve CRP düzeyleri karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunamamıştır. Bilişsel işlevler cinsiyetlere göre incelendiğinde ise, AVLT’de A5 ve A7 alt testlerinde anlamlı derecede fark saptanmış olup; kadınların bu testlerde daha iyi performans sergiledikleri görülmüştür. Diğer testlerde ise cinsiyetler arasında bir fark saptanmamıştır.

Bu bulgulardan hareketle, çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçları literatürden elde ettiğimiz verilerle birlikte değerlendirdiğimizde; erkeklerle kadınlar arasında hastalığın yaygınlığı açısından anlamlı bir fark olmadığı bildirilirken (13); ek olarak bazı çalışmalarda da erkeklerde kadınlara göre negatif semptomların daha fazla olduğunu ve daha fazla yıkıma uğradıkları bildirilmektedir. Kadınlarda ise sosyal işlevselliğin daha iyi seyrettiği gösterilmiştir. (13,14). Yaptığımız çalışmada hasta grubunda hastalığın klinik şiddeti ile negatif ve pozitif belirtiler, kadın ve erkek hastalar arasında fark göstermezken; AVLT ile işitsel öğrenme ve uzun süreli hatırlama yetisi ile ilgili bellek işlevlerinde cinsiyetler arasında fark olduğu ortaya koyulmuştur. Bu bulgunun literatürle uyumlu bir şekilde, bellek işlevleri açısından kadınların erkeklere göre daha iyi performans gösterdiği söylenebilir. Ancak yaptığımız çalışmanın kesitsel bir çalışma olması ve hastalığın süregelen etkisini ortaya koymada kısıtlı olmasından dolayı diğer bilişsel belirtilerin yordanmasında ise yetersiz kaldığı düşünülebilir.

Çalışmalarda şizofreni hastalarının önemli bir kısmının bekâr olduğu ve boşanma oranlarının normal topluma göre daha yüksek olduğu belirtilmiştir (9). Çalışmamızda ele aldığımız hasta grubunun %12,7’si yalnız yaşamaktayken, %61,1’i ise hiç evlenmemiştir. Bu açıdan bakıldığında, elde edilen oranların literatüre benzer şekilde olduğu gözlemlendi. Bu durum, hastalığın sosyal alandaki yükü önemli ölçüde arttırdığının bir göstergesi olabilir.

Hastaların sosyodemografik verilerinin incelendiği bir diğer çalışmada, hastaların %28,8'inin eğitim düzeyinin düşük olduğu bildirilmiş olup (224); çalışmamızda da hasta grubunun %38'inin ilköğretim ve altı düzeyinde eğitim gördükleri saptanmıştır. Gruplar arasında öğrenim düzeyleri açısından ise fark saptanmamıştır. Hasta ve kontrol gruplarına zekâ testi uygulanmamış olmakla birlikte, zekâ düzeyinin bilişsel işlevlere olan etkisi bilindiğinden, mental retardasyon klinik gözlem ile dışlanarak öğrenim sürelerinin benzer olmasına dikkat edilmiştir.

Yapılan bir çalışmada hastaların %22,7'sinin çalışabildiği saptanmıştır (224). Başka bir çalışmada da bu oran % 44,3'e varan düzeylerde bulunmuştur (225). Bizim yaptığımız çalışmada ise, hastaların çalışma oranı %11,1 olarak saptanmıştır. Diğer çalışmalara kıyasla bu oranın düşük saptanması, hasta örnekleminin tedavi altında olmayan hastalardan oluşmuş olması ve buna bağlı işlevsellikteki düşme ile ilgili olabileceğini düşündürmektedir.

Stres-yatkınlık modelinde ele alınan biyolojik, psikososyal ve çevresel etkenlerin karşılıklı etkileşimi sonucu, hastalığa yatkınlığı olan kişilerde, çevresel etkilere bağlı olarak psikotik belirtilerin tetiklendiği bildirilmektedir (5). Stres, hastalığı başlatıcı bir faktör olarak ele alındığında, yaptığımız çalışmada da, hasta grubunun %36,1'inde hastalık başlangıcında psikososyal bir stres faktörünün var olduğu bulunmuştur. Bu açıdan, hastalığı başlatan etmenler arasında stres içerikli yaşam olaylarının önemi ortaya koyulmaktadır.

Hastalığa yatkınlık oluşturan nedenler arasında gösterilen genetik yatkınlığın etkisi çalışmalarla ortaya koyulmuş olup; bir ebeveynde şizofreni hastalığı mevcut olduğunda çocuğun hastalanma riski %12 iken, iki ebeveynde de şizofreni tanısı mevcut ise bu oranın %40'a kadar yükseldiği gösterilmiştir (13). Çalışmamızda, hasta grubunda ebeveynden birinde psikiyatrik bir hastalık görülme oranı %19,4; en az bir kardeşinde şizofreni tanısının görülme oranı ise %27,7 olarak saptanmıştır. Yapılan çalışmalarda, şizofreni hastası olan kişilerin ailelerinde diğer psikiyatrik hastalıkların da yüksek oranda görüldüğü bildirilmiş olup (225); bizim çalışmamızda da %55,6'sında ailede psikiyatrik bir hastalığın var olduğu görülmüştür. Bu durum göz önüne alındığında, genetik ve epigenetik faktörlerin ortaya çıkarılmasının, bu faktörlerin hastalıktaki olası etkisini ortaya koymaktadır.

Çalışmamızda ele aldığımız hasta grubundaki bireylerin hiçbirinde intihar girişim öyküsü saptanmamıştır. Her ne kadar bilişsel işlevleri etkileme riski açısından depresyonu olan hastalar çalışmadan dışlanmış olsa da hastaların yalnız yaşaması, psikososyal desteklerinin az olması, bekar ya da boşanmış olmaları gibi risk faktörleri ele alındığında intihar riski açısından dikkatli olunmalıdır. Bu durum, çalışmalarda şizofreni hastalarında %10'a kadar yükseldiği bildirilen intihar oranlarının yordanabilmesi ve önlenbilmesi açısından önemli görünmektedir (57).

Şizofreni kliniğinde varsanılar arasında, en sık işitsel varsanılar görülür (44). Çalışmamızda hasta grubu ele alındığında, işitsel varsanılar tüm hastalarda saptanırken; ikinci en sıklıkta %22,2 oranında görme varsanısı saptanmıştır. Psikoz hastalarında yapılan çalışmalarda, hastalarda amaca yönelik eylemlerde azalma ve dürtü kontrolünde azalmaya bağlı saldırgan ya da bizar davranışlar görüldüğü bildirilmiştir (20). Yaptığımız çalışmada da, hasta grubunun %36,1'inde saldırgan davranış öyküsü saptanmış olup; bizar davranış açısından da SAPS genel bizar davranış puanları ele alındığında, hastaların %38,8'inin açık bizar davranış gösterdiği saptanmıştır.

Çalışmamızın sonuçları arasında yer alan nöropsikolojik testlerin sonuçları ele alındığında literatürde, şizofrenide nöropsikolojik işlevlerin incelendiği birçok araştırmanın olduğu görülmüştür. Bu çalışmalar öncelikle kronik hastalarla yapılmış olup; bu hastalarda uzun süre kullanılan antipsikotik tedavinin, uzun süreli hastane yatışlarının ve/ve ya hastalığın doğal seyrinin bilişsel yetilerde bozukluğa yol açabileceği bildirilirken (58); klozapin, risperidon gibi bazı atipik antipsikotik ilaçların ise hastalığın klinik şiddetini azaltmanın yanında bilişsel işlevleri de iyileştirdiği ifade edilmiştir (226).

Şizofrenide, bilişsel bozukluklara ilginin ve artan çalışmaların sebebi, bilişsel sorunların hastaların yaşam kalitesinde ve işlevselliğinde düşmeye neden olan faktörler arasında önemli bir faktör olarak gösterilmesidir (59). Hastalığın seyrinde bilişsel bozukluklar nedeniyle gelişen yeti yitimleri çoğunlukla şiddetli ve süregelen olduğundan, ilgilenilmesi gereken ana özelliklerden biri olarak karşımıza çıkmaktadır (78). Remisyonda olarak kabul edilen ve psikotik semptomların en az düzeyde olduğu şizofreni hastalarında varsanı ve sanrılarının görülme sıklığı %20-40 arasında değişirken, bilişsel alandaki bozuklukların %85 civarında olması, bilişsel bozuklukların

şizofrenideki yaygınlığını ve ele alınması gereken bir belirti kümesi olduğunu göstermektedir (79).

Antipsikotik ilaçların kullanılmasıyla sağlıklı bireylerde bilgi işleme hızı ve dikkat gibi alanlarda bilişsel performans üzerinde olumsuz bir etki olduğu gösterilmiştir (227). İlaç naiv hastalarda yapılan çalışmaları içeren bir meta-analizde de, şizofreni hastalarının kontrollere göre tüm alanlarda bilişsel yetilerinde gerileme olduğu; özellikle çalışma belleği, işleme hızı ve sözel bellek alanlarında etki büyüklüğünün daha geniş olduğu anlaşılmıştır (228). Bizim çalışmamızda da değerlendirilen hasta grubunun bilişsel işlevler açısından tüm alanlarda, kardeş ve kontrol gruplarına göre bozulmuş olduğu görülmüştür.

Bilişsel bozuklukların çoğu hastada, ilk psikotik atakla beraber bulunduğu yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (78). Bununla birlikte, eldeki çalışmaların çoğu davranışsal çalışmalar olduğundan, şizofrenide bozulmuş inhibisyon kontrolüne yol açan nöral mekanizmalar büyük ölçüde bilinmemektedir. Bu açıdan, şizofreni hastalarında ne ölçüde bilişsel bir kayıp oluştuğunun da net olmadığı ifade edilmektedir (229). Yapılan çalışmalarda şizofrenide kavramsallaştırma, planlama, bilişsel esneklik, kelime akıcılığı, karmaşık sorunları çözme yeteneği, çalışma belleği gibi işlevlerde bozukluklar saptanmıştır (80). Ayrıca, dikkat ve yürütücü işlevlerin (inhibisyon cevabı dahil) global işlevsellik düzeyi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (229).

Şizofrenide uzun dönem antipsikotik tedavi kullanımının bilişsel yetilere olan etkisi uzun süredir tartışılan konulardan biri olmuştur. Bu açıdan sonuçlarla ilgili kesin bir veri elde edilemediği bildirilmiştir (230). Finlandiya’da şizofreni hastalarında yapılan doğum-kohort çalışmasında, hastaların kullanmış olduğu ilaç dozları kümülatif olarak hesaplanmış ve bunun bilişsel işlevlere olan etkisine bakılmıştır. Çalışmada, yüksek doz antipsikotik ilaçlara maruziyetin, nöropsikolojik testlerde daha düşük puanlar elde edilmesi ile ilişkili olduğu bulunmuştur (231). Uzun yıllardır tedavi altında olan hastalar ile ilaç naiv hastaları içeren bir meta-analizde, bilişsel kayıp açıdan tedavi altında olan ve olmayan hastalarda benzer sonuçların elde edildiği görülmüştür. Bu açıdan, hastalarda gelişen bilişsel bozuklukların, ilaçların etkisi dışında ilk psikotik atakla beraber ortaya çıktığı düşünülmüştür (228). Bizim çalışmamızda ise, daha önce tedavi almış olan şizofreni hastaları ile hiç tedavi görmemiş kısa psikotik bozukluk ve ya şizofreni tanılı hastalar

karşılaştırıldığında, gruplar arasında AVLT’de A6 alt testi hariç diğer testlerde anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Çalışmamızda hasta grubundaki bireylerin hastalık süreleri ile bilişsel işlevleri karşılaştırıldığında, uzamış hastalık süresi ile bilişsel işlevlerdeki bozulma arasında da pozitif yönde bir ilişki olduğu saptanmıştır. Çalışmamıza dâhil edilme kriterleri gereğince, hastaların en az bir aydır tedavi almamış olmaları; bu nedenle hastaların psikotik bir atak ile başvurdıkları göz önüne alındığında, hastaların tedavisiz kaldıkları sürenin de nöropsikolojik testlere etkisinin olabileceği unutulmamalıdır. Hastalık süresinin bilişsel işlevlerdeki bozuklukla ilişkisi de ortaya koyulan bir durum olsa da, tedavinin başında olan hastalarda da uzun süredir tedavi gören hastalara benzer şekilde, kontrollere göre, hastalığın başlangıcında da saptanabilen bilişsel bozulmanın olabildiğini düşündürmektedir.

Yapılan bir çalışmada şizofreni hastaları, bilişsel inhibisyon becerisi açısından; gerekli bilgiye erişim, ilişkisiz bilgiyi bastırma, ilişkili bilgi için gerekmeyen bilişsel kaynakların kısıtlanması özellikleri üzerinden kontrollerle karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada, hastaların Stroop testinde daha yavaş oldukları, iz sürme testinde de daha fazla hatalı girişimlerinin olduğu gösterilmiştir. Bu hastalarda Stroop testinin diğer testlere göre bilişsel inhibisyon becerisinde daha seçici olduğu sonucuna varılmıştır (232). Böylelikle, şizofreni hastalarında bilgiye ulaşma ve ilişkisiz bilgiyi bastırma becerisinden ziyade, bilgiyi sınırlayabilme konusunda yeti yitimi olduğu kanısına varılmıştır (232). Hastalarda yapılan Stroop testi performansı ile ilgili diğer çalışmalar, kontrollere göre şizofreni hastalarının, kelime rengi okuma kartındaki performans sürelerinde uzama olduğunu göstermiştir. Araştırmacılar bu durumu, seçici dikkatte oluşan kayıplar için bir kanıt olarak yorumlamıştır (233,234).

Yaptığımız çalışmada da, gruplar Stroop testi performansları açısından birbirleriyle karşılaştırıldığında; renk okuma süresi ve kelime rengi söyleme süresinde, hasta grubunun diğer iki gruba göre daha kötü bir performans sergiledikleri bulunmuştur. Bu açıdan elde edilen bulguların, literatürle uyumlu olduğu görülmüştür. Sonuç olarak, şizofreni hastalarında; gerekli bilgiye erişme, zihinde çağrışım yoluyla istenen bilgiyi getirebilme ve gereksiz bilgiyi kısıtlayabilme becerisinde bozulma olduğu sonucuna varılabilir. Bu açıdan Stroop renk adlandırma testi ‘seçici dikkat’in değerlendirmesi için de kullanılabilir (221). Bazı çalışmalarda ise, kelime rengi okuma süresinde uzama saptanmamış olup; hatalı okuma sayılarında anlamlı

derecede artış olduğu bildirilmiştir (224). Bizim alışmamızda ise, kelime rengi hatalı okuma sayılarında gruplar ararsında anlamlı derecede farklılık saptanmamıştır. Bu açıdan bulgularımız, literatürde bildirilen şizofrenide bilişsel bozuklukların büyük oranda yavaşlamış bilgi işleme hızı ile ilişkili olduğunu destekler niteliktedir (228).

Çalışmamızda, iz sürme testi ile ilgisiz bilgiyi bastırabilme set değiştirebilme yetileri de araştırılmış olup; üç grup birbiriyle karşılaştırıldığında, hasta grubunda anlamlı derecede bozulma olduğu saptanmıştır. Bu sonuçlar, şizofreni hastalarında işleme hızı ve frontal sistemin aracılık ettiği karmaşık dikkat ve yürütücü işlevlerdeki bozulmaya işaret ettiğini düşündürmüştür.

şizofreni hastalarında yapılan bir çalışmada WAIS-IV ölçeğinin bilişsel alt testleri, hastalar ve kontroller grupları karşılaştırılmış; sayı dizisi testinde test performansında anlamlı derecede düşme saptanmıştır (235). Dikkat ve çalışma belleğini değerlendirmek için çalışmamızda da, WAIS ölçeğinin alt testlerinden biri olan ileri ve geri sayı dizisi testleri gruplara uygulanmış olup, hasta grubunun kontrol grubuna göre daha kötü bir performans sergilediği saptanmıştır. Bu durum, bize hastalarda çalışma belleği ve karmaşık dikkat alanında bozulma olduğunu düşündürmektedir. şizofreni hastalarında çalışma belleğinde gelişen bozuklukların, dorsolateral prefrontal korteksteki işlev bozuklukları sonucu olduğu ve bu bozukluğun seçici olarak bilişsel bozulma ile ilişkili olduğu yapılan bazı çalışmalarda gösterilmiştir (236).

Çalışma belleği işlevini ölçmede kullanılan testler, daha çok sözel ve vızıospasyal bilginin bellekte aktif korunması ve kullanılması ile ilgili veriyi göstermeyi amaçlamaktadır (237). Bir çalışmada, şizofreni hastalarındaki negatif belirtiler, çalışma belleğindeki bozulma ile ilişkili bulunmuştur (229). Bizim alışmamızda da, negatif belirtilerinden biri olan apatik belirti puanları ile kısa süreli bellek (sayı dizisi ileri form) işlevi arasında ilişkili olduğu bulunurken; hastalardaki dikkat puanlarının ise çalışma belleği işlevi ile (sayı dizisi geri form) ilişkili olduğu saptanmıştır. Bu açıdan, çalışma belleği işlevinin dikkat işlevi ile ilişkili olduğu ve özellikle hastalığın negatif belirtilerinin hakim olduğu hasta grubunda bilişsel işlevlerin ayrıntılı bir şekilde ele alınması gerektiği sonucuna varılabilir.

Birçok araştırmada, frontal lob işlevlerini değerlendirmek için Wisconsin Kart Eşleme Testi kullanılmıştır. Tepki inhibisyonu, dikkati odaklayabilme, problem çözme, bilgi üretimi, kural oluşturabilme gibi yürütücü işlevleri de değerlendiren WCST’deki bozulmalar; sosyal izolasyon, kişiler arası ilişkilerde bozulma, kendilik değerinde düşme ve yaşam kalitesinde azalma gibi durumlarla sonuçlandığı bildirilmiştir (232). İlk atak psikoz hastalarının kontrol grubuyla karşılaştırıldığı bir çalışmada, strateji oluşturma ve başlatabilme, erken uyarıları inhibe edebilme ve bilişsel kurulumda set değiştirebilme gibi yürütücü işlevleri içeren fonksiyonlarda bozulma saptanmıştır (58). Bizim yaptığımız çalışmada da, çalışmaya katılan bireylere WCST uygulanmış olup; ‘yanlış cevap sayısı’, ‘doğru cevap sayısı’ ve ‘perseveratif hata sayısı’nda hasta grubunun diğer iki gruba göre daha kötü performans gösterdiği saptanmıştır. Ayrıca, kategori tamamlama puanı açısından da, hasta grubunun kontrol grubuna göre kategori tamamlamada zorlandığı saptanırken; hasta grubu ile kardeş grubunun benzer performans sergilediği görülmüştür. Çalışmamıza benzer bir araştırmada da hasta grubunda hata sayısında artış saptanmış olup; artmış hata sayısının hastalığın pozitif belirtileri ile ilişkili olduğu ifade edilmiştir (229). Çalışmamızda da hastalığın klinik belirtileri ile WCST puanlarının ilişkisi araştırılmış olup, SAPS puanları ile WCST puanları arasında bir ilişki bulunmazken, WCST’de alt test olan ‘kategori tamamlama’ yetisinin ise düşük SANS total, SANS apati ve SANS duygulanımda düzleşme puanları ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Bu durum, yürütücü bir işlev olan kurulum oluşturabilme yetisinin negatif belirtilerle olan ilişkisini ortaya koymaktadır. Benzer şekilde yapılan bir çalışmada, negatif belirtilerin ön planda olduğu defisit sendromlu şizofreni hastaları ile non-defisit şizofreni hastaları kontrol grubuyla karşılaştırılmış olup, şizofreni hastalarının kontrol grubuna daha kötü bir performans sergilediği; erken (ilk dört kartta) WCST kart denemesi açısından alt gruplar karşılaştırıldığında ise defisit sendromlu şizofreni hastalarının, non-defisit şizofreni hasta alt grubuna göre anlamlı derecede daha fazla bozulma gösterdiği saptanmıştır (66).

WCST’nin paranoid şizofreni hastalarında kullanıldığı bir çalışmada, hasta grubunda WCST’nin perseverasyonla ilgili puanlarında anlamlı derecede yükselme olduğu gösterilmiştir (64). Bizim çalışmamızda da perseverasyon puanları açısından gruplar karşılaştırıldığında, perseveratif hatalar ve perseveratif cevap sayılarının, hasta grubunda anlamlı derecede artmış olduğu görülmüştür. Bu bulgu, literatürle uyumlu olarak gözlenmiştir.

Şizofrenide bellek bozuklukları sıklıkla görülmekte olup, bu durum hastalarda işlevselliği bozarak prognozunu kötüleşmesine yol açmaktadır. Şizofrenide bellek işlevini değerlendirebilme açısından sözel öğrenme, anlık bellek, geriye bozucu etki, serbest hatırlama ve sürekli tanıma belleği ile ilişkili süreçler AVLT ile ölçülebilmektedir (209). Hastaların epizodik belleği ve çalışma belleği işlevlerini değerlendiren bir çalışmada bu alandaki bozukluklar ortaya konulmuştur (238). Şizofrenide bellek bozukluklarını inceleyen bir meta-analizde, bellek bozukluklarının hastalığın pozitif belirtileri ve hastalığın şiddeti ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (89). Bizim çalışmamızda ise, SAPS total puanları ile AVLT puanları arasında anlamlı ilişki saptanamamış olup; yalnızca yüksek SAPS varsanı alt ölçek puanlarının, AVLT'nin uzun süreli hatırlama yetisinde azalma ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Hastaların yüksek SANS total puanlarının ise, AVLT ile gösterilen kısa süreli bellek ve tanıyarak hatırlama işlevinde saptanan azalma ile ilişkili olduğu saptandı. Ayrıca, SANS dikkat alt test puanlarında yükselme ile AVLT'nin tüm alanlarında bir bozulma olduğu görülmüştür. Bu sonuçlarla, negatif belirtileri daha ön planda olan hastaların veri kodlamada yetersizlik yaşadıkları düşünülebilir. Bu durum, bellek testlerinde frontal aracılı karmaşık dikkatteki yetersizliklerin hem yeni bilgiyi kaydetme hem de kaydedilmiş yeni bilginin geri çağırılması alanlarındaki etkisi açısından önemli olduğunu düşündürmektedir.

Uzun dönem bellek işlevlerinin şizofreni hastalarındaki değişiminin değerlendirildiği bir çalışmada, veri kodlamada yetersizlik olduğu saptanmıştır (91). Bizim çalışmamızda, uzun süreli bellek işlevi yine AVLT ile değerlendirildiğinde; hasta grubunun hem kardeş hem de kontrol grubuna göre, kısa süreli bellek, uzun süreli bellek ve tanıyarak hatırlama alanlarında anlamlı derecede bozulma gösterdiği saptanmıştır. Hasta grubundaki bu bozulmanın hem bilgi kodlamada yetersizlik hem de bilgiyi geri çağırma yetersizliğine neden olabileceğini düşündürmektedir.

Şizofreni hastalarında yapılan çalışmalarla otobiyografik bellek, sözel bellek, çalışan bellek ve işlem hızı alanlarında bozulma saptanırken; örtük bellekte bozukluk saptanmamıştır (93). Horacek ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, şizofreni hastalarının iz sürme testi A ve B testinde sağlıklı kontrollere göre daha kötü bir performans gösterdiği saptanmıştır. Ayrıca çalışmacılar, frontal lob metabolizmasındaki düşme ve temporoparietolimbik bölgedeki metabolizma artışının şizofrenide düşük iz sürme testi performansı ile ilişkili olduğunu ileri

sürmüşlerdir (239). Şizofreni hastalarında dikkat, bellek ve yürütücü işlevlerdeki bozulmanın ele alındığı bir meta-analizde, küçük ve orta büyüklükteki gruplarda iz sürme B testinde anlamlı bozulmanın olduğu ve sözel bellek geri çağırma yetisinde anlamlı bir gerileme olduğu bildirilmiştir (86). Çalışmamızda, bu amaçla kullanılan ve işleme hızının yanı sıra dikkat, bellek ve yürütücü işlev fonksiyonlarını da ölçen, bir diğer nöropsikolojik test olan iz sürme testi ile gruplar karşılaştırıldığında, hasta grubunun hem kontrol grubu hem de kardeş grubundan anlamlı derecede kötü bir performans sergilediği ve hastaların işleme hızında azalma olduğu bulunmuştur. Testi tamamlama süresindeki uzama, hastaların bilgi işleme hızındaki yavaşlamaya işaret ederken; çalışma belleğindeki verilerin kullanımındaki bozulma ile ilişkili olduğu düşünülebilir. Bu açıdan ele alındığında, bulgularımız literatürle uyumlu olarak bulunmuştur. Çalışma grupları arasında, B form alt testindeki hata sayısındaki artış, hasta grubunda, set değiştirme gibi yürütücü işlevler, karmaşık dikkat ve çalışma belleği alanlarında bozulma olduğunu düşündürmüştür.

Çalışmalarda depresyon hastalarında yaygın olarak bellek bozukluğu olduğu rapor edilmiştir (240). Şizofreni hastalarındaki açık bellek sorunları da depresyon belirtileri ile ilişkili olabilmektedir (94). Depresyonu olan bireylerde yeni bilginin kodlanması aşamasında organizasyonda bozulma olduğu bildirilmiştir (241). Bu açıdan çalışmamızda, depresif belirtilerin açık bilişsel işlevlere olan etkisini en aza indirebilmek için, hastalarda ek olarak Calgary Şizofreni Depresyon Skalası ile depresif belirtiler taranmış ve depresyonu olan bireyler çalışmaya alınmamıştır.

Kompleks davranış süreçleriyle ve bilişsel süreçlerle olan ilişkisi uzun zamandır çalışılan serebellumun bu konudakini işlevini araştıran bir çalışmada, serebellum cerrahisi geçiren hastalarda yürütücü işlev fonksiyonlarını ölçmek için WCST, Stroop testi, İz Sürme Testi ve Sayı Dizisi Testi uygulandığı ve hastaların kontrollere göre WCST’de daha fazla sayıda hatalı cevap verdiği, perseveratif hata sayısının daha fazla olduğu, daha az sayıda kategori tamamlayabildikleri bildirilmiştir. İz Sürme Testini ve SRKT’i anlamlı derecede daha uzun sürede bitirdikleri ortaya koyulan çalışmada, serebellumun beyinde bilişsel süreçlerle ilgili ağlarda bilişsel bir rolü olabileceği sonucuna varılmıştır (68).

D vitamininin vücuttaki inflamasyonu azaltıcı rolü, son dönemde öne çıkan ve üzerinde yoğun olarak çalışılan konulardan biridir (108). Vitamin D ve analogları, interlökin-2 ve interferon-b üretimini azaltırlar ve T-helper lenfositlerin etkilerini arttırırlar, matriks metalloproteinazlarını azaltarak aterosklerotik plak oluşumunu azalttıkları bildirilmiştir (242). D vitamininin inflamasyon üzerindeki rolü konusunda yapılan bir çalışmada, D vitamininin makrofajlardan salınan IL-6 ve TNF-a miktarını azalttığı gösterilmiştir (108).

D vitamininin psikiyatrik bozukluklarla olan ilişkisini ortaya koymak için yapılan araştırmalarda D vitamininin; Alzheimer hastalığı, premenstrüel disforik bozukluk, major depresyon ve psikotik bozukluk da dâhil olmak üzere birçok psikiyatrik hastalıkla ilişkili olduğu bildirilmiştir (144). Yapılan çalışmalarla ortaya konulan bilişsel bozuklukların D vitamini ile ilişkisi, hormon düzeyi ile ilişkisinin yanında, D vitamini reseptörlerindeki bozuklukların bilişsel kayıplarda rol oynadığı bildirilmiştir. Bu açıdan D vitamini reseptörü genindeki bozuklukların, geç başlangıçlı Alzheimer hastalığı için risk teşkil ettiği gösterilmiştir (140). Bu ilişkiyi görmek amacıyla yaptığımız çalışmada tüm gruplar, D vitamini düzeyleri açısından karşılaştırılmış olup, gruplar arasında fark saptanmamıştır.

Şizofreni hastaları ile yapılan bir çalışmada, hastalardaki düşük D vitamini düzeylerinin negatif belirtiler ve bilişsel bozukluklar ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Bununla birlikte, özellikle infantil dönemde de D vitamini düzeyi düşük olan kişilerde, negatif belirtiler, bilişsel kayıp ve duygudurumla ilişkili bozuklukların ortaya çıktığı görülmüştür (144). Bizim çalışmamızda da hasta grubunda, düşük D vitamini düzeylerinin perseveratif hata sayısı ile ilişkili olduğu bulunmuş olup; D vitamini düzeylerindeki düşmenin mental esneklik ve yeni bilgiyi güncelleyebilme ile ilişkisi olduğu gösterilen perseverasyonlarda artışa yol açabileceğini düşündürmüştür. Ayrıca, hasta grubunda hastalığın klinik şiddeti ve D vitamini düzeyleri karşılaştırıldığında, D vitamini düzeyi ile pozitif belirtiler arasında bir ilişki saptanmazken; negatif belirtilerden özellikle apati ile düşük D vitamini düzeyleri arasında pozitif ilişki olduğu bulunmuştur. Bu açıdan, benzer çalışmalarda olduğu gibi D vitamini düzeylerindeki düşmenin daha çok negatif belirtilerle ilişkili olduğu düşünülebilir (144).

D vitamini eksikliği olan anne farelerin yenidoğanlarında, dikkat işlemede değişkenlik olduğu ve öğrenme işlevinin bozulduğu sinaptik plastisite ile ortaya koyulmuştur (109). D vitamini düzeyleri ile nöropsikolojik işlevlerin karşılaştırıldığı bir çalışmada, düşük D vitamini düzeylerinin özellikle mental esneklik, işleme hızı ve yeni bilgiyi güncelleyebilme gibi yürütücü işlevlerle ilişkili olduğu gösterilmiş; D vitamini eksikliği olan hasta grubu ve kontrol grubu arasında ise epizodik bellek açısından fark saptanmamıştır (143).

D vitamini ile CRP düzeyleri arasındaki ilişkiyi anlamaya yönelik yapılan bir çalışmada, şizofreni hastalarında düşük D vitamini düzeylerinin, yüksek CRP düzeyleri ile ilişkili olduğu bildirilirken; böyle bir ilişkinin sağlıklı kontrollerde ortaya çıkmadığı bildirilmiştir. Bu açıdan düşük D vitamini düzeyleri ile yüksek CRP düzeylerinin psikoz riskiyle ilişkili olduğu ve D vitamininin, CRP düzeyi yüksek olan hastalarda psikoz riskini azaltmak için kullanılabileceği öne sürülmüştür (243). Ancak bizim çalışmamızda, D vitamini ve CRP düzeyleri arasında böyle bir ilişki saptanmamıştır. Asemptomatik yetişkinlerde CRP ve D vitamini düzeyleri arasındaki ilişkinin incelendiği bir çalışmada, D vitamini düzeyinin 21 ng/ml altında olan asemptomatik bireylerde CRP ve D vitamini arasında ters orantı saptanırken; 21 ng/ml üzerinde olan bireylerde ise CRP ve D vitamini arasında doğru orantılı bir ilişkinin olduğu bildirilmiştir (244). Yaptığımız çalışmada elde edilen bulgularda, sağlıklı bireylerdeki serum CRP ve D vitamini düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Hem ilaç naiv psikoz hastalarında, hem de tedavi altında olan şizofreni hastaları ile yapılan çalışmalarda, hasta grubunun CRP değerlerinin, kontrol grubuna göre yüksek olduğu saptanmış ve bu durum birçok çalışma ile desteklenmiştir (177,178). Farklı çalışmalarda da, antipsikotik tedavisi altında olan hastalarda anlamlı derecede CRP yüksekliği saptanmıştır (179). Çalışmamızda, ilaç etkisinin dışlanabilmesi için antipsikotik tedavi altındaki hastalar örnekleme alınmamıştır.

CRP düzeylerine doğrudan etkisi olduğu düşünülen; yaş, sigara kullanımı, komorbid durumlar, metabolik disfonksiyon ve yaşam tarzı gibi faktörlerin dışlanarak yapıldığı çalışmalarda, CRP düzeyinin bilişsel işlevlerle olan ilişkisi araştırma konusu olmuştur. Ayrıca şizofrenide, yine doğrudan CRP üzerine etkisi olduğu bildirilen VKİ ve kardiyovasküler hastalık gibi faktörlerinin sıklığının artmış olduğu bilinmektedir (157). Bu açıdan çalışmamızda gruplar ele alındığında,

literatür ile uyumlu olarak; cinsiyet, yaş, sigara kullanımı açısından gruplar eşleştirilmiştir. Ayrıca, tıbbi hastalığı olan ve herhangi bir tedavi alan bireyler çalışmaya dâhil edilmemiştir. Yaptığımız çalışmada CRP düzeyleri açısından tüm gruplar kendi aralarında karşılaştırıldığında, hasta grubunda CRP düzeylerinin, hem kontrol grubu, hem de kardeş grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu saptandı. Ayrıca, tüm gruplar CRP düzeylerinin bilişsel işlevler ile ilişkisi açısından ele alındığında, yüksek CRP düzeyleri ile Stroop testinde düzeltme puanları arasında pozitif bir ilişki olduğu saptanırken; iz sürme testinde ise test süresinde uzama ve hata puanları ile pozitif bir ilişki olduğu bulunmuştur. Aynı zamanda yükselmiş CRP düzeyleriyle, AVLT ile ortaya koyulan kısa süreli işitsel bellek, öğrenme ve tanıyarak hatırlama ile ilişkili uzun süreli bellekte kötüleşme olduğu saptanmıştır.

Bizim çalışmamızda elde ettiğimiz bu verilerle uyumlu bir şekilde, Joseph ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, şizofreni hastalarında CRP düzeylerinin kontrollere göre daha yüksek olduğu saptanmış; aynı zamanda bu yüksekliğin hastalığın negatif belirtileri ve bilişsel işlevlerdeki bozulma ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (156). Dickerson ve arkadaşlarının 588 şizofreni hastası ile yaptığı bir çalışmada, CRP seviyelerinde yükselme, şizofrenide bilişsel bozukluğun şiddeti ile ilişkili bulunmuştur. Bu bulgular inflamasyonun, şizofreni ile ilişkili bilişsel bozukluklarda önemli bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir (166).

Şizofreni hastalarında yapılan çalışmalarda psikopatolojinin şiddeti ile yüksek CRP düzeylerinin ilişkili olduğu saptanmıştır (163,180). Bizim yaptığımız çalışmada ise, hastalığın klinik şiddeti ile CRP düzeyleri arasında bir ilişki saptanmazken; hastalar bilişsel işlevler ve CRP düzeyleri açısından incelendiğinde, Stroop testinde artan hata puanı ve düzeltme puanının yüksek CRP düzeyleri ile ilişkili olduğu saptanmış olup; yüksek CRP düzeylerinin, karmaşık dikkat, gereksiz bilgiyi bastırabilme ve ayırım yapabilme yetisindeki bozulma ile ilişkili olduğu düşünülmüştür. Başka bir çalışmada da bizim çalışmamıza benzer şekilde, CRP düzeyleri ile hastalığın klinik şiddeti arasında ilişki saptanmamış; bilişsel bozukluğun şiddeti ile anlamlı olarak ilişkili bulunmuştur (164). Aynı şekilde, Hindistan'da yapılan başka bir çalışmada da şizofreni hastalarında CRP düzeylerinin kontrollere göre yüksek düzeyde olduğu saptanmış olup; bu yükselmenin hastalığın negatif, pozitif ve/ve ya genel psikopatoloji alt puanları ile arasında herhangi bir ilişki olmadığı bildirilmiştir (182).

2015 yılında yapılan ve şizofrenide dikkati yordayan kapılama defisitinin CRP düzeyi ile ilişkisinin araştırıldığı bir çalışmada, yürütücü işlevleri değerlendirmek için kullanılan Stroop testi performans puanlarındaki düşme ile yüksek CRP düzeyinin ilişkili olduğu gösterilmiştir (165). Yaptığımız çalışmada da, yürütücü işlevler açısından WCST ve iz sürme test puanları ile CRP düzeyi arasında ilişki saptanmazken; Stroop testinde yüksek hata puanı ve düzeltme puanının yüksek CRP düzeyi ile anlamlı olarak ilişkili olduğu görülmüştür. Bu noktadan hareketle, yürütücü işlevleri yordama açısından Stroop testinin diğer testlere göre daha ön plana çıktığı söylenebilir.

Nijerya’da yapılan bir kohort çalışmasında ise, yüksek CRP düzeyleri, psikotik alevlenmenin olduğu şizofreni hastalarında saptanmış olup; çalışmanın takip eden, psikotik alevlenmenin olmadığı dönemde ise CRP düzeylerinin normal olduğu saptanmıştır. Araştırmacılar, şizofreni hastalarında sadece psikotik alevlenme durumunda CRP yüksekliği saptanmasını, spesifik olmayan humoral immünitede değişiklik olduğunu ileri sürerek açıklamışlardır (174). Bizim çalışmamızın kesitsel bir çalışma olması nedeniyle, hasta grubu psikotik alevlenme olan ve olmayan dönem olarak ele alınmamış olup, bu incelenme yapılmamıştır.

Hastalığın genetik yükü ve endofenotipik belirteçlerin belirlenebilmesi için, hastalar ve kardeşlerinde potansiyel bilişsel defisitleri ortaya koyabilme açısından yapılan çalışmalar hızla artmaktadır. Şizofreni hastaları ve onların akrabalarındaki bilişsel bozukluklarla ilişkili olası genetik yatkınlığı ortaya koymak ve endofenotiplerin belirlenmesi amacıyla yapılan çalışmalarda, hastalarda var olduğu gösterilen yürütücü işlev bozuklularının hasta yakınlarında da hafif düzeyde olarak görüldüğü bildirilmiştir (192). Nöropsikolojik bozulma riskini değerlendiren aile çalışmalarında ilk yorumlar daha çok, dikkati sürdürme, algısal motor hız, konsept oluşturma ve soyutlama yetisinde gelişen defisitler üzerine olmuştur (194). İlaç naiv ilk psikotik atak ve şizofreni hastalarının birinci derece yakınları karşılaştırılmış ve birinci derece yakın grubunda da ‘hafif düzeyde’ bilişsel bozuklukların görüldüğü bildirilerek, bu açıdan ortaya çıkan bilişsel bozuklukların bir endofenotip olarak kullanılabileceği ifade edilmiştir (194). Konuyla ilgili hastaların birinci derece yakınlarında yapılan iki meta-analiz incelemesinde, sadece yürütücü işlev alanlarında bozulma saptanırken (192, 245); başka bir meta-analizde ise yürütücü işlevlerin yanında dikkat ve sözel bellek alanlarında da işlev bozukluğu saptanmıştır (86). Yürütücü işlev fonksiyonlarının WCST, iz sürme testi, Stroop testi ve Sözel akıcılık testleriyle incelendiği bir

meta-analiz çalışmasında, sağlıklı kontrollere göre birinci derece hasta yakınlarının, sözel akıcılıkta daha fazla olmak üzere, bütün testlerde daha kötü bir performans sergilediği gösterilmiştir (192). Yaptığımız çalışmada, grupların yürütücü işlev fonksiyonları, WCST, Stroop ve İz sürme testleri ile incelenmiş olup; WCST’de ve iz sürme testinde kardeş grubu ile kontrol grubu arasında fark saptanmazken; AVL T’nin geriye bozucu etkiyi yordayan A6 alt testinde tüm grupların birbirinden farklı olduğu saptanmıştır. Stroop testinde ise kelime okuma sürelerinde şizofreni grubunun anlamlı derecede kardeş grubundan daha kötü bir performans sergilediği görülürken; kontrol ve kardeş grubu arasında fark bulunmamıştır. Bu sonuçların; gerek hasta grubu, gerekse kardeş grubu katılımcı sayısının kısıtlı olması nedeniyle olduğu düşünülmektedir. Meijer ve arkadaşlarının non-afektif psikoz, onların sağlıklı kardeşleri ve ailelerini kontrol grubu ile karşılaştırdıkları çalışmalarında, hasta grubu tüm alanlarda bilişsel bozukluk gösterirken; kardeş ve aile grubunda ise sözel öğrenme, bilgiyi işleme hızı, nedenselleştirme, problem çözme ve çalışma belleği alanlarındaki bu bozukluk değişkenlik göstermiştir (198). Yaptığımız çalışmada ileri ve geri sayı dizisi testi açısından kardeş grubu kontrollerle karşılaştırıldığında, kardeş grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede performansta gerilik saptanmıştır. Bu durum kardeş grubunda çalışma belleği açısından kontrollere göre bir gerilik olabileceğini düşündürmektedir. Benzer şekilde yapılan bir çalışmada da, kardeş grubunda epizodik bellek ve çalışma belleği ile ilgili bozuklukların geliştiği ortaya koyulmuştur (238). Çalışmalarda, şizofreni hastalarında var olduğu gösterilen temporal ve frontal lob işlev bozukluğunun, hastaların birinci derece yakınlarında da olduğu gösterilmiş olup, bu durumun bir endofenotip olarak ele alınabileceği bildirilmiştir (86).

Bellekle ilgili 19 çalışmanın dâhil edildiği bir meta-analizde, Wechsler Bellek Skalası ve California Sözel Öğrenme Testini içeren bellek testlerinin sonuçları incelenmiş; birçok alanda şizofreni hastalarının birinci derece yakınlarında bilişsel bozukluk saptanmıştır (195). Yaptığımız çalışmada da, bellek işlevini değerlendirebilmek amacıyla Rey AVL T kullanılmış olup, A3 ve A6 alt testlerinde kardeşlerin kontrollere göre daha kötü bir performans gösterdiği saptanmıştır. Bu durum, kardeşlerde anlık bellek, hemen hatırlama ve geriye doğru bozucu etki ile ilişkili dikkat ve bellek alanlarında kontrollere göre bilişsel bozulma olduğunu göstermiştir. Hastaların birinci derece yakınlarının incelendiği bir meta-analizde, sözel bellek ile ilişkili testler ve sayı dizisi testinde bozulma saptanırken; gecikmeli geri çağırma ilişkili testlerde ise anlamlı fark

saptanmamıştır (195). Bizim çalışmamızda hem geri çağırma işlevinde hem de sayı dizisi testlerinde kontrol ve kardeş grupları arasında bir fark saptanmamıştır. Tüm bu bulgular literatürle birlikte değerlendirildiğinde, hasta grubunda var olduğu gösterilen bellek bozukluğunun kardeş grubunda da saptanması, Egan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada bildirdiği gibi, bellek bozukluğunun hastalığın endofenotipik bir özelliği olabileceği düşüncesini desteklemektedir (246).

Literatür incelendiğinde, şizofreninin klinik seyrinde gelişen nükslerin, inflamasyon ve bağışıklık sistemi anormallikleri ile ilişkilendirildiği ve bu inflamasyonun da hasta yakınlarında bir endofenotipik özellik olarak görülebileceği ifade edilmektedir. Şizofrenide endofenotipik nedenlerin ortaya çıkarılması açısından; işitsel uyarılara beyin verdiği tepkilerin oluşturduğu uyarılmış potansiyellerin oluşturduğu Uyumsuzluk Negatifliği (Mismatch Negativity-MMN) değerlerinin ölçülerek yapıldığı bir çalışmada, şizofreni hastaları, onların sağlıklı birinci derece yakınları ve kontrollerde EEG ile MMN ölçülmüş; hastalarda daha fazla olmak üzere kardeşlerde de sağ inferior frontal bölgede artmış uyarılabilirlik olduğu gözlenmiştir. Bu bulguyu, piramidal hücrelerde ve inhibitör internöronlarda NMDA hipofonksiyonu ile ilişkilendiren araştırmacılar, bu durumun hastalığın genetik etyolojisi ile ilişkili olduğunu ifade ederek, bunun da şizofrenide potansiyel bir endofenotip olabileceğini değerlendirmişlerdir (247).

İşitsel uyarılara cevap olarak ortaya çıkan uyarılmış potansiyellerden biri olan P50 potansiyelinin şizofreni hastalarında azaldığı saptanmış olup, bu durum genel olarak dikkat alanında bozulma ile ilişkilendirilmiştir (248). P50 potansiyellerinin değerlendirildiği ve kardeş grubunun da dâhil edildiği bir çalışmada, kardeş grubunun yarısında şizofrenik probandi içerir şekilde P50 potansiyel yanıtlarında azalma gözlenmiştir. P50 potansiyelleri ile değerlendirilen ve dikkat alanında hem hasta hem de kardeş grubunun etkilendiğini gösteren bu bulgu, hastalığın bilişsel işlevler açısından endofenotipik bir özelliği olabileceği bildirilmiştir (249).

Hasta ve hasta yakınları ile yapılan endofenotipik araştırmalarda genotip çalışmaları da yapılmış; kardeş ve hasta grubunda bilişsel bozukluklar açısından anlamlı bir ilişki olduğu saptanmıştır (197). Şizofrenide görülen nörofizyolojik bozuklukların, genom ağırlıklı ilişki analizini içeren

genetik bir çalışmada, 15. kromozom ile ilişkili bir bozukluk saptamış ve bu bozukluğun kardeşlerde de anlamlı bir şekilde artmış olduğu gösterilmiştir (248).

Şizofreninin fizyopatolojisinde inflamasyon ve immünoloji ile ilgili çalışmalar artarak devam etmektedir. İmmünolojik duyarlılık şizofrenide, buna benzer otoimmün hastalıklarda olduğu gibi, stres/diyatez modeli için yatkınlığı temsil ettiği bildirilmiştir. Aynı zamanda, immünolojik yatkınlık oluşturan belirteçlerin, bazı etkilenmemiş aile üyelerinde de gözlemlendiği saptanmıştır (250). Şizofreni hastaları, hastaların sağlıklı kardeşleri ve kontrol grubunun eritrosit superoksit dismutaz ve katalaz aktivitelerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada, şizofreni hastaları ve kardeş grubunda kontrol grubuna göre enzim aktivitelerinin daha düşük olduğu gösterilmiştir (190).

Yükselmesi nörotoksik etkiye neden olan homosistein düzeylerinin incelendiği bir çalışmada şizofreni hastaları, hastaların kardeşleri ve sağlıklı kontroller karşılaştırılmış olup, kardeş ve kontrol grubu arasında anlamlı derecede fark olduğu ifade edilmiştir (191). Araştırmacılar bu durumu homosistein yüksekliğini şizofreni gelişiminde bir risk olarak yorumlamışlardır.

Yapılan başka bir çalışmada ise, şizofreni hastaları, onların birinci derece yakınları ve kontrol grubu kortizol/DHEA-S oranları açısından karşılaştırılmış; hasta ve hasta yakınları gruplarında serum kortizol düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek saptanmıştır. Çalışmacılar tarafından, artan inflamasyon düzeyleri, şizofrenide endofenotipik olarak gösterilebilecek bir bulgu olarak yorumlanmıştır (54).

Tipik ve atipik antipsikotik ilaç kullanan hastalar ile atipik antipsikotik ilaç kullanan hastaların birinci derece yakınlarının inflamasyon faktörleri açısından karşılaştırıldığı bir çalışmada, her iki hasta grubunun CRP düzeylerinin hasta yakını grubundan yüksek olduğu saptanmıştır (176). Bizim çalışmamızda da hasta grubunda, kardeş ve kontrol grubuna göre anlamlı derecede CRP düzeyi yüksekliği saptanırken; kardeş grubu ve kontrol grubu arasında ise böyle bir fark saptanmamıştır. Literatür incelendiğinde, hasta yakınları ile inflamasyon konusunda yapılan çalışmaların görece az olmasıyla beraber; hasta grubundaki bu anlamlı farklılık hastalığın fizyopatolojisindeki olası inflamasyonun rolünü açıklayabilmek için önemlidir. Bu konuda, şizofreni hastaları ve hastaların birinci derece yakınlarındaki CRP düzeylerinin karşılaştırılacağı çalışmaların artırılmasına ihtiyaç vardır.

Çalışmanın Kısıtlılıkları: Çalışmamızın kesitsel bir çalışma olması ve değerlendirmeye alınan verilerin tek ölçüm ile değerlendirmeye imkan vermesi başlıca kısıtlılık olarak ele alınabilir. Ayrıca, katılımcılara tek oturumda hem SCID, hem de birden fazla nöropsikolojik test uygulanması sebebiyle uygulama süresinin uzun olması, nöropsikolojik testlerin uygulanması sırasında özellikle hasta grubunda test performansında düşmeye neden olmuş olabilir. Çalışmamızda yalnızca hastanemize başvuran kişilerin çalışmaya alınmış olması ve çalışmanın gönüllülük esasına dayanması nedeniyle katılımcıların test performansı etkilenmiş olabilir. Nöropsikolojik testlerin uygulanması sırasında çalışmaya katılan bireylerin motivasyon durumlarının farklı olması sonuçları etkilemiş olabilir. Katılımcıların zeka puanlarının incelenememiş olması ve premorbid durumlarının bilinmemesibir kısıtlılık olarak ele alınmalıdır. Ayrıca katılımcıların dikkat düzeylerindeki bozulmalar, katılımcıların diğer alanlardaki nöropsikolojik test sonuçlarını etkilemiş olabilir.

CRP ve D vitamini düzeyleri açısından çalışmamızın kısıtlılıkları ele alındığında, CRP ve D vitaminine ait reseptörlerdeki genetik varyasyonların değerlendirilememesiayrıca katılımcıların D vitamini düzeylerini etkileyebilen beslenme biçimleri, mevsimsel değişiklikler ve güneş ışığına maruziyet gibi değişebilen durumların ele alınamamış olması bir kısıtlılık olarak ele alınabilir. Bunların yanı sıra katılımcılarda, CRP düzeyini etkilediği bildirilen inflamatuvarhastalıkların biyokimyasal verilerle dışlanamaması bir diğer önemli kısıtlılık olarak değerlendirilebilir.

6. SONUÇ

Şizofreni hastalığı, genel olarak genç yaşta başlayan düşünce, duygu ve davranışlarda önemli bozulmalara yol açarak, işlevsellikte düşmeye neden olan ruhsal bir bozukluktur. Ruhsal belirtiler ve ruhsal bozukluklarla ilgili etiyolojik ve epidemiyolojik çalışmalarda, çıkış noktası olarak görülen değişkenlerden bazıları, bilişsel işlevlerdeki bozulmalar, endofenotipik özellikler ve inflamatuvar yanıt ile olan ilişkisidir. Bu amaçla yaptığımız çalışmada, üç grup halinde ele aldığımız katılımcıların, bilişsel işlevler nöropsikolojik testlerle değerlendirilmiş olup, inflamatuvar süreci değerlendirebilme amacıyla CRP ile D vitamini düzeylerine de bakılmıştır. Çalışmamızın sonuçları incelendiğinde,

1. Sosyodemografik veriler açısından, katılımcılar arasında yaş, cinsiyet, eğitim süresi, eğitim düzeyi ve sigara kullanımı açısından anlamlı fark saptanmazken; yaşadıkları yer, medeni durum, çalışma durumu, yaşama biçimleri açısından anlamlı fark saptanmıştır.
2. Hasta grubuyla kontrol grubu bilişsel işlevler açısından karşılaştırıldığında, hastaların psikomotor hız, bilgi işleme hızı, frontal sistem aracılı karmaşık dikkat, dikkati odaklayabilme, çalışma belleği, kısa süreli bellek, uzun süreli bellek ve serbest hatırlama işlevlerinde kontrol grubuna göre bozulma saptanmış olup; ayrıca hasta grubunda perseveratif eğilimin arttığı görülmüştür. Daha önce ilaç kullanım öyküsü olan ve olmayan şeklinde hastalar ele alındığında ise, bu bilişsel bozulmada fark saptanmamıştır.
3. Uzamış hastalık süresi ile bilişsel işlevlerdeki bozulma arasında pozitif yönde ilişki olduğu bulunmuştur. Bu nedenle şizofreni hastalığında, hastalığın başlangıcından beri var olduğu düşünülen bilişsel bozuklukların, hemen hemen tüm bilişsel alanlarda var olduğu ve bu durumun hastalığın ilerleyen dönemlerinde daha da arttığı düşünülmüştür.
4. Kardeş grubu bilişsel işlevler açısından ele alındığında, kontrollere göre geriye bozucu etki ilişkili bellekte bozukluk saptanmış olup, diğer alanlarda anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bu durumun, çalışma grubumuzu oluşturan kişi sayısının kısıtlı olması ve

çalışmaya katılmada gönüllülük esası olduğundan sadece ilgili kardeşlerin çalışmaya katılmasıyla homojen bir grup elde edilememesinden kaynaklandığı düşünülmektedir.

5. Çalışmamızda şizofreni hastalarında CRP düzeyleri kardeş ve kontrol grubuna göre yüksek saptanmıştır. Bu durum, hastalığın artmış inflamatuvar süreçlerle olan ilişkisine dair bir bulgu olabilir.
6. Çalışmamızda, D vitamini düzeyleri açısından her üç grup arasında fark saptanmamıştır.
7. CRP ve D vitamini düzeyleri açısından kontrollerle kardeş grubu arasında fark bulunamamıştır. Çalışmamız, şizofreni hastalarında endofenotipik özellikleri D vitamini ve CRP düzeyleri üzerinden inceleyen nadir çalışmalardan biri olduğundan; inflamatuvar süreçlerin endofenotipik özelliklerle ilişkisini bu açıdan ortaya koymak için daha fazla çalışma yapılmasına ihtiyaç duyulmaktadır.
8. Tüm gruplar ele alındığında CRP düzeyleri ile seçici dikkat, bilişsel inhibisyon becerisi, işleme hızı, set değişikliği yapabilme, kısa süreli ve uzun süreli bellek işlevleri arasında negatif yönde ilişki var olduğu saptanmıştır.
9. Tüm gruplar, D vitamini düzeyleri ile bilişsel işlevler açısından incelendiğinde, Stroop testi ile ortaya koyulan işleme hızı, veri işleme ve seçici dikkat alanlarındaki bozulmanın D vitamini düşüklüğü ile ilişkisi ortaya koyulmuştur.
10. Yalnız hasta grubu ele alındığında ise; hastalığın klinik şiddeti; bilişsel işlevler, CRP ve D vitamini düzeyleri açısından incelenmiş olup; hastalarda düşük D vitamini düzeyleri ile apati belirtiler arasında ilişki olduğu saptanmıştır. CRP ile klinik şiddet açısından ilişki bulunamamıştır. Bu nedenle, inflamasyon düzeyinin klinik şiddeti yordamada yetersiz kaldığı düşünülmüştür. Ancak D vitamini eksikliğinin negatif belirtiler ve hastalardaki apati belirtisiyle ilişkisinin ortaya koyulması için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

11. Yine hasta grubunun bilişsel işlevleri kontrol ve kardeş grubuna göre bozulmuş olarak saptandığından; bilişsel işlevler ayrıntılı olarak değerlendirilmiş; daha önce tedavi görmüş kronik hastalarda, tedavi görmemiş ilk atak olarak gelmiş hastalara göre ‘geriye bozucu etki’ ilişkili karmaşık dikkat ve bellek işlevinde bir gerilik olduğu saptanmıştır. Çalışma belleği, uzun ve kısa süreli bellek, psikomotor hız, işleme hızı ve yürütücü işlevler alanlarında ise fark olmadığı görülmüştür. Bu veri, bize hasta grubunda tedavi almış olma öyküsünden bağımsız olarak bilişsel işlevlerde bozulmanın hastalığın başlangıcı ile beraber var olduğunu düşündürmüştür.

12. Ayrıca hasta grubunda, daha önce tedavi almış olan hastalarda D vitamini anlamlı olarak daha düşük saptanırken; CRP düzeylerinde ise bir fark oluşmadığı saptanmıştır.

Çalışmamızda elde edilen bulgular; şizofreninin endofenotipik özellikleri ve inflamasyonla ilişkisi açısından bazı önemli farklılıklar olduğunu ortaya koymaktadır. Bu konuda daha geniş sayıda hastaları kapsayan, ilk başvurudan itibaren uzunlamasına takip çalışmaları ile şizofreni hastalarının bilişsel işlevlerine ve endofenotipik kalıtıma etki eden faktörlerin ortaya çıkarılmasına ihtiyaç vardır. Bu durumun, klinik çalışmalar yanında, genetik ve biyolojik alanda yapılacak çalışmalarla da desteklenmesi gerekmektedir.

7. KAYNAKLAR

- 1- Temel Psikofarmakoloji Ders Kitabı TPD Bilimsel Çalışma Birimleri Dizisi. Prof. Dr. Nevzat Yüksel, 2010 syf.354
- 2- Çetin M. A Brief History of Psychiatry. In: Ceylan ME, Cetin M. eds. Research and Clinical Practice of Biological Psychiatry, Schizophrenia. 3rd edition. İstanbul: Küre Publishing Group; 2005. p.1-65.
- 3- Gustavsson A, Svensson M, Jacobi F, et al. Cost of disorders of the brain in Europe 2010. Eur Neuropsychopharmacology 2011; 21: 718–779.
- 4- Saha S, Chant D, Welham J, McGrath J. A systematic review of the prevalence of schizophrenia. PLoS Med. 2005; 2(5):e141
- 5- Kaplan & Sadock Klinik Psikiyatri. Comperensive Textbook of Psychiatry 6.baskı Çeviri editörü: Prof. Dr. Ercan Abay, Nobel tıp kitabevi. İstanbul.
- 6- Kempf L, Hussain N, Potash JB (2005) Mood disorder with psychotic features, schizoaffective disorder, and schizophrenia with mood features: trouble at the borders. Int Rev Psychiatry 17: 9-19
- 7- Bleuler E. Dementia praecox oder die Gruppe der Schizophrenien. In: Aschaffenburg G, editor. Handbuch der Psychiatrie. Leipzig-Wien: Deuticke; 1911.
- 8- Current. Psikiyatri Tanı ve Tedavi. Current Diagnosis & Treatment İn Psichiatty.”den çeviri editörleri: Birsöz S, Karaman T. Sayfa: 261-265. 1. baskı. Güneş kitabevi. Ankara, 2003
- 9- Işık E. Güncel Şizofreni.1.Baskı. Ankara, 2006.
- 10- Fenichel O. Nevrozların Psikanalitik Teorisi. Çeviri: Tuncer S İzmir 1974.
- 11-Şizofreni ve Bipolar Bozukluğun Genetiği; Örtüşen ve Ayrılan Noktalar Bilgen Dölek, Hasan Herken. Klinik Psikofarmakoloji Bülteni, Cilt: 18, Ek Sayı 1, 2008
- 12-Bird J, Harrison G, Examination Notes in Psychiatry. Second edition, Bristol, Wright and Sons, 1987, p274
- 13-Kaplan HI, Sadock BJ. Kaplan & Sadock’s. Synopsis of Psychiatry. Behavioral Sciences/ Clinical Psychiatry. Eighth edition.1998 USA.

- 14-Köroğlu E: Şizofreni, Psikiyatri 7, 1996; 239-272
- 15-Tsuang M, Stone W, Faraone S. Schizophrenia: a review of genetic studies. Harv Rev Psychiatry. 1999;7: 185–207
- 16-P.C. Ashe, M.D. Berry, A.A. Boulton, Schizophrenia, a neurodegenerative disorder with neurodevelopmental antecedents, Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry 25 (2001) 691–707.
- 17-A. Carlsson, L.O. Hansson, N. Waters, M.L. Carlsson, A glutamatergic deficiency model of schizophrenia, Br. J. Psychiatry Suppl. 37 (1999) 2–6.
- 18-Kirkbride J, Coid JW, Morgan C et al (2010) Translating the epidemiology of psychosis into public mental health: evidence, challenges and future prospects. J Public Ment Health 9(2):4–14
- 19-The environment and susceptibility to schizophrenia Alan S. Brown Progress in Neurobiology 93 (2011) 23–58
- 20-Yüksel N. Şizofrenik Bozukluklar, Ruhsal Hastalıklar. Ankara, Çizgi Tıp yayınevi, 2001, syf 256-303
- 21-Viruses, Schizophrenia, and Bipolar Disorder. R. H. Yolken and E. F. Torrey, Clinical Microbiology Reviews, Jan. 1995, p. 131–145
- 22-Hanson DR and Gottesman II (2005) Theories of schizophrenia: A genetic-inflammatory-vascular synthesis. BMC Med Genet 6: 7.
- 23-Brown AS. Epidemiologic studies of exposure to prenatal infection and risk of schizophrenia and autism. Dev Neurobiol. 2012; 72(10): 1272-1276.
- 24-Serious obstetric complications interact with hypoxia-regulated/vascular-expression genes to influence schizophrenia risk. Nicodemus et al. Molecular Psychiatry (2008) 13, 873–877
- 25-Brown AS, Hooton J, Schaefer CA, et al. Elevated maternal interleukin-8 levels and risk of schizophrenia in adult offspring. Am J Psychiatry 161: 889–895. 2014
- 26-Monji A, Kato T and Kanba S (2009) Cytokines and schizophrenia: Microglia hypothesis of schizophrenia. Psychiatry Clin Neurosci 63: 257–265.
- 27-Schwarz MJ, Muller N, Riedel M, et al. (2001) The Th2-hypothesis of schizophrenia: A strategy to identify a subgroup of schizophrenia caused by immune mechanisms. Med Hypotheses 56: 483–486.

- 28-Stefansson H, Rujescu D, Cichon S, et al. (2008) Large recurrent microdeletions associated with schizophrenia. *Nature* 455: 232–236.
- 29- Amminger GP, Schafer MR, Papageorgiou K, et al. (2010) Long-chain omega-3 fatty acids for indicated prevention of psychotic disorders: A randomized, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 67: 146–154.
- 30-Raffa M, Atig F, Mhalla A, et al. (2011) Decreased glutathione levels and impaired antioxidant enzyme activities in drug-naïve first-episode schizophrenic patients. *BMC Psychiatry* 11: 124
- 31-Dalmau, J., Lancaster, E., Martinez-Hernandez, E., Rosenfeld, M.R., Balice-Gordon, R., 2011. Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis. *Lancet Neurol.* 10 (1), 63–74.
- 32-Increased Prevalence of Diverse N -Methyl-D-Aspartate Glutamate Receptor Antibodies in Patients With an Initial Diagnosis of Schizophrenia Specific Relevance of IgG NR1a Antibodies for Distinction From N -Methyl-D-Aspartate Glutamate Receptor Encephalitis. Steiner J. At all. 2013
- 33-Brown AS, Begg MD, Gravenstein S, et al. Serologic evidence of prenatal influenza in the etiology of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry.* 2004; 61: 774–780.
- 34-Brown AS. Prenatal infection as a risk factor for schizophrenia. *Schizophr Bull.* 2006; 32(2): 200-2
- 35-Leonard S, Gault J, Hopkins J, et al. Association of promoter variants in the alpha7 nicotinic acetylcholine receptor subunit gene with an inhibitory deficit found in schizophrenia. *Arch Gen Psychiat* 2002;59(12):1085–1096.
- 36-Carlsson A. The current status of the dopamine hypothesis of schizophrenia. *Neuropsychopharmacology.* 1988;1(3):179–86.
- 37- Carlsson A, Hansson LO, Waters N, Carlsson ML. A glutamatergic deficiency model of schizophrenia. *Br J Psychiatry Suppl.* 1999; 37: 2–6.
- 38-Stahl SM. Beyond the dopamine hypothesis to the NMDA glutamate receptor hypofunction hypothesis of schizophrenia. *CNS Spectr.* 2007;12(4):265–8.
- 39-Kültür S, Mete L, Şizofreni. E Köroğlu, C Güleç (Eds), *Psikiyatri Temel Kitabı*, Ankara, Hekimler Yayın Birliği, 1997, s.321-353

- 40-Ebert MH, Loosen PT, Nurcombe B., Psikiyatri Tanı ve Tedavi Kitabı. Çeviri Editörleri: S Birsöz, T Karaman Ankara, Güneş Kitabevi, 2003, s.260-277
- 41-Neurocognitive Outcomes in the Treatment of Early-Onset Schizophrenia Spectrum Disorders Study. Jean A. Frazier at all. Volume 51, Issue 5, May 2012, Pages 496–505
- 42-Laruelle M. Schizophrenia: from dopaminergic to glutamatergic interventions. *Curr Opin Pharmacol.* 2014; 14: 97-102.
- 43-Stahl SM. *Essential Psychopharmacology, Neuroscientific Basis and Practical Application* Second Edition. 401-459. Cambridge University Pres. Cambridge 2000.
- 44-Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Ders Kitabı, syf.65, Ankara 2014, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayınları, Edit: Dr. Halise Devrimci Özgüven
- 45-Redox dysregulation, neuroinflammation, and NMDA receptor hypofunction: A “central hub” in schizophrenia pathophysiology? P. Steullet at all. *Schizophrenia Research* (2014) review.
- 46-Executive functioning in schizophrenia: Unique and shared variance with measures of fluid intelligence A.K. Martin at all. 2015 *Brain and Cognition* 99 page 57–67
- 47-Eggers AE. A serotonin hypothesis of schizophrenia. *Med Hypotheses.* 2013; 80(6): 791-794.
- 48-Yavaşçı E, Akkaya C. Şizofrenide Serotonin Rolu. *Psiyatride Guncel Yaklaşımlar.* 2012; 4(2): 237-59.
- 49-Öztürk O. Ruh Sağlığı ve Bozuklukları. Sayfa: 217- 255 Ankara, 2001.
- 50-Erkoç Ş, Oral T: Şizofreni, Sayı 4, İstanbul 2001; 186-199.
- 51-Branchi, N. Francia, E. Alleva, Epigenetic control of neurobehavioural plasticity: the role of neurotrophins, *Behav. Pharmacol.* 15 (2004) 353–362.
- 52-Eyles DW, Feron F, Cui X, Kesby JP, Harms LH, Ko P, McGrath JJ, Burne TH. Developmental vitamin D deficiency causes abnormal brain development. *Psychoneuroendocrinology* 2009; 34 Suppl. 1: S247–57
- 53-Raison CL, Miller AH. When not enough is too much: the role of insufficient glucocorticoid signaling in the pathophysiology of stress-related disorders. *Am J Psychiatry* 2003; 160:1554-1565

- 54-O Yıldırım, O Doğan, M Semiz, F Kilicli. Serum cortisol and dehydro epiandrosterone - sulfate levels in schizophrenic patients and their first-degree relatives. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, Volume 65, Issue 6, pages 584–591, October 2011.
- 55-Cervenka, S., Backman, L., Cselenyi, Z., Halldin, C., Farde, L., 2008. Associations between dopamine D2-receptor binding and cognitive performance indicate functional compartmentalization of the human striatum. *NeuroImage* 40 (3), 1287–1295.
- 56-Barak, S., 2009. Modeling cholinergic aspects of schizophrenia: focus on the antimuscarinic syndrome. *Behav. Brain Res.* 204 (2), 335–351.
- 57-İntiharın Nörobiyolojisi, Prof. Dr. Nevzat Yüksel, 3. Biyolojik Psikiyatri Kongresi, 18-20 Haziran, 2001
- 58-E. M. Riley at all. Neuropsychological functioning in first-episode psychosis, evidence of specific deficits. *Schizophrenia Research* 43 (2000) 47–55
- 59-Nuechterlein, K.H. et al. (2011) Neurocognitive predictors of work outcome in recent-onset schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 37, S33–S40
- 60-Psychiatrie; ein Lehrbuch für Studierende und Ärzte E Kraepelin - 1913 – Barth
- 61-Wechsler, D., 1987. Wechsler Memory Scale-Revised. The Psychological Corporation, New York.
- 62-Cognition and Control in Schizophrenia: A Computational Model of Dopamine and Prefrontal Function. Braver at all 1999
- 63-Liddle PF (1987) Schizophrenic syndromes, cognitive performance and neurological dysfunction. *Psychol Med*, 17: 49-58.
- 64-Butler RW, Jenkins MA, Sprock J ve ark. (1992) Wisconsin Card Sorting Test deficits in chronic paranoid schizophrenia. *Schizophr Res*, 7: 169-176.
- 65-Fiszdon JM, Richardson R, Greig T, Bell MD. A comparison of basic and social cognition between schizophrenia and schizoaffective disorder. *Schizophr Res* 2007; 91: 117-121.
- 66-Using negative feedback to guide behavior: Impairments on the first 4 cards of the Wisconsin Card Sorting Test predict negative symptoms of schizophrenia. Sally J. Vogel Gregory P. Strauss Daniel N. Allen December 2013. *Schizophrenia Research* Volume 151, Issues 1-3, Pages 97–101

- 67-Stoodley CJ, Schmahmann JD. Evidence for topographic organization in the cerebellum of motor control versus cognitive and affective processing. *Cortex*. 2010;46: 831–844.
- 68-Executive Function Deficits in Patients after Cerebellar Neurosurgery. M Mak, E Tyburski, L Madany, A Sokołowski, A Samochowiec, *Neuropsychological Society Journal of the International Neuropsychological Society / Volume 22 / Issue 01 / January 2016*, pp 47-57
- 69-Prof. Dr. Ruhi Yavuz Şizofreni-Konu anlatımı sayfa-2
- 70-DSM-5 Tanı Ölçütleri, Başvuru Elkitabı Çeviren: Prof. Dr. Ertuğrul Köroğlu. Amerikan Psikiyatri Birliği, Hekimler Yayın Birliği, 2013
- 71-Çetin M, Şizofrenide Temel Nöropsikofarmakoloji, ME Ceylan, M Çetin, Araştırma ve Klinik Uygulamada Biyolojik Psikiyatri, 3. Baskı, İstanbul, Yerküre Tanıtım ve Yayıncılık, 2005, syf. 83-124
- 72-Yağcıoğlu EA, Antipsikotik ilaçların etki mekanizmaları: Şizofreni tedavisinde atipiklik bir üstünlük mü? *Türk Psikiyatri Dergisi* 2007; 18: 364-374
- 73-Ceylan M. Emin Araştırma ve Klinik Uygulamada Biyolojik Psikiyatri, Şizofreni 1. cilt, 2. baskı Syf: 14-15-16-17 -31-87, İstanbul. 2002.
- 74-Harrison G, Hopper K, Craig T et al (2001) Recovery from psychotic illness: a 15- and 25-year international follow-up study. *Br J Psychiatry* 178:506–517
- 75-Premorbid intra-individual variability in intellectual performance and risk for schizophrenia: A population-based study. Abraham Reichenberg at all 2006
- 76-Neuropsychological Functioning in Adolescents and Young Adults at Genetic Risk for Schizophrenia and Affective Psychoses: Results from the Harvard and Hillside Adolescent High Risk Studies Seidman at all. *Schizophrenia Bulletin*. volume 32, issue 3, Pp. 507-524
- 77-Karakaş S, Karakaş H.M., Yönetici İşlevlerin Ayırıştırılmasında Multidisipliner Yaklaşım: Bilişsel Psikolojiden Nöroradyolojiye. *Klinik Psikiyatri* 2000; 3: 215-227
- 78-Neuropsychology of First-Episode Schizophrenia: Initial Characterization and Clinical Correlates. Robert M. Bilder at all 2000
- 79-Palmer BW, Heaton RK, Paulsen JS ve ark. (1997) Is it possible to be schizophrenic yet neuropsychologically normal? *Neuropsychology*, 11(3):437-446.

- 80- Executive functioning in schizophrenia. Grisel Orellana and Andrea Slachevsky *Frontier in Psychiatry Review Article* published 2013
- 81- Mesholam-Gately, R.I. et al. (2009) Neurocognition in first-episode schizophrenia: a meta-analytic review. *Neuropsychology* 23, 315–336
- 82- Karakaş S. (1997) A descriptive framework for information processing: An integrative approach. E Başar, R Hari, FH Lopes Da Silva, Schürmann M (Ed), *Int J Psychophysiol*, 26: 353-368.
- 83- Impairment of Executive Functions and Memory in Unaffected Siblings of Patients with Bipolar Disorder. D.U.Yıldırım, C. A. Poyraz, B. Poyraz, A. Özdemir, A. Duran, *Journal of Mood Disorders* 2015;5(1):16-22
- 84- Magaro PA, Johnson MH, Boring R (1986) Information processing approaches to clinical psychology. R Ingram (Ed), New York, Academic Press.
- 85- MacLeod, CM. Half a century of research on the Stroop effect: An integrative review. *Psychological Bulletin*, 109:163-203,1991.
- 86- Sitskoorn MM, Aleman A, Ebisch SJH, Appels MCM, Kahn RS. Cognitive deficits in relatives of patients with schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophr Res* 2004; 71: 285–295.
- 87- Psikiyatrik bozukluklarda bellek sorunları. Karabekiroğlu K, Gırmal A, Meral Berkem M, *Anatolian Journal of Psychiatry* 2005; 6: 188-196
- 88- Williams JMG, Watts FN, MacLeod C, Mathews A. *Cognitive Psychology and Emotional Disorders*. İkinci baskı, Chicester, Wiley, 1997.
- 89- Aleman A; Hijman R; de Haan EH; Kahn RS. Memory impairment in schizophrenia: a meta-analysis. *Am J Psychiatry* 1999;1 56: 1358-66
- 90- Chen EYH; Wilkins AJ; McKenna PJ. Semantic memory is both impaired and anomalous in schizophrenia. *Psychol Med* 1994; 24: 193-202.
- 91- Brebion G, Amador X, Smith MJ, Gorman JM. Mechanisms underlying memory impairment in schizophrenia. *Psychol Med* 1997; 27: 383-393.
- 92- Fleck DE, Shear PK, Zimmerman ME, Getz GE, Corey KB, Jak A ve ark. Verbal memory in mania: effects of clinical state and task requirements. *Bipolar Disorder* 2003; 5: 375-380.

- 93- Danion J-M, Meulemans T, Kauffmann-Muller F, Vermaat H. Intact implicit learning in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2001; 158:944-948
- 94- Brebion G, Smith MJ, Amador X, Malaspina D, Gorman JM. Clinical correlates of memory in schizophrenia: differential links between depression, positive and negative symptoms, and two types of memory impairment. *Am J Psychiatry* 1997; 154:1538-1543.
- 95- Frontal syndrome and disorders of executive functions. Olivier Godefroy. *J Neurol* (2003) 250: 1–6
- 96- The Unity and Diversity of Executive Functions and Their Contributions to Complex “Frontal Lobe” Tasks: A Latent Variable Analysis. Akira Miyake at all *Cognitive Psychology* 41, 49–100 (2000)
- 97- Neurocognitive and neurobehavioural patterns and the syndromes of schizophrenia: role of frontal-subcortical Networks C Pantelis, W Brewer - *Schizophrenia: A neuropsychological perspective*, 1996
- 98- The executive control of attention differentiates patients with schizophrenia, their first-degree relatives and healthy controls Florence. Bretonat all. *Neuropsychologia* 49 (2011) 203–208
- 99- Baddeley A (1990) *Human memory: Theory and practice*. London: Erlbaum Ass.
- 100- Peterson, B., Skudlarski, S., Gatenby, P., Zhang, C., Anderson, H., & Gore, W. (1999). An fMRI study of Stroop word-color interference: evidence for cingulate subregions subserving multiple distributed attentional systems. *Biological Psychiatry*, 45, 1237 – 1258
- 101- Weinberger, D. R., Berman, K. F., & Zec, R. F. (1986). Physiologic dysfunction of dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia. I. Regional cerebral blood flow evidence. *Archives of General Psychiatry*, 43, 114 – 124.
- 102- Markela-Lerenc, J, Ille, N, Kaiser, S, Fiedler, P, Mundt, C, Weisbrod, M., 2004. Prefrontal-cingulate activation during executive control: which comes first? *Cogn. Brain Res.* 18, 278–287.

- 103- Vitamin D Uygulamasının Primer Hippokampal Nöronlardaki İndüklenebilir Nitrik Oksit Sentaz (İNOS) Anlatımı Üzerine Etkileri. Dursun E, Gezen Ak D, Yılmaz S, Nöropsikiyatri Arşivi 2014; 51: 163-168
- 104- Bouvard B, Annweiler C, Salle A, Beauchet O, Chappard D, Audran M, Legrand E (2011) Extrasketal effects of vitamin D: Facts, uncertainties, and controversies. Joint Bone Spine 78, 10-16.
- 105- Onat T., Emerk K., Sözmén E.Y. İnsan Biyokimyası. Ankara. Palme Yayıncılık. 2002
- 106- Ataş A., Çakmak A., Soran M., D Vitamin Metabolizması ve Rikets Hastalığı. Bakırköy Tıp Dergisi 2008; 4: 1–7
- 107- Holick MF. Vitamin D deficiency. N Engl J Med 2007; 357: 266–81
- 108- Vitamin D Inhibits Monocyte/Macrophage Proinflammatory Cytokine Production by Targeting MAPK Phosphatase-1. Yong Zhang, Donald Y. M. Leung, Brittany N. Richers, Yusen Liu, Linda K. Remigio, David W. Riches and Elena Goleva. J Immunol 2012; 188:2127-2135.
- 109- Developmental Vitamin D Deficiency and Risk of Schizophrenia: A 10-Year Update Schizophrenia Bulletin Advance Access published September, 2010
- 110- Lips P. Worldwide status of vitamin D nutrition. J Steroid Biochem Mol Biol. 2010;121:297–300
- 111- Prufer K, Veenstra TD, Jirikowski GF, Kumar R. Distribution of 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptor immunoreactivity in the rat brain and spinal cord. J Chem Neuroanat 1999; 16: 135–45
- 112- Nemere I, Safford SE, Rohe B, DeSouza MM, Farach- Carson MC. Identification and characterization of 1,25D3-membrane-associated rapid response, steroid (1,25D3-MARRS) binding protein. J Steroid Biochem Mol Biol 2004; 89–90: 281–5
- 113- Review: The role of vitamin D in nervous system health and disease. G. C. DeLuca, S. M. Kimball, J. Kolasinski, S. V. Ramagopalan and G. C. Ebers, Neuropathology and Applied Neurobiology (2013), 39, 458–484

- 114- Wion D, MacGrogan D, Neveu I, Jehan F, Houlgatte R, Brachet P. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 is a potent inducer of nerve growth factor synthesis. *J Neurosci Res* 1991; 28: 110–14
- 115- Neveu I, Naveilhan P, Baudet C, Brachet P, Metsis M. 1,25-dihydroxyvitamin D3 regulates NT-3, NT-4 but not BDNF mRNA in astrocytes. *Neuroreport* 1994; 6: 124–6
- 116- Brown J, Bianco JI, McGrath JJ, Eyles DW. 1,25- dihydroxyvitamin D3 induces nerve growth factor, promotes neurite outgrowth and inhibits mitosis in embryonic rat hippocampal neurons. *Neurosci Lett* 2003; 343: 139–43
- 117- Sonnenberg J, Luine VN, Krey LC, Christakos S. 1,25- Dihydroxyvitamin D3 treatment results in increased choline acetyltransferase activity in specific brain nuclei. *Endocrinology* 1986; 118: 1433–9
- 118- Cass WA, Smith MP, Peters LE. Calcitriol protects against the dopamine- and serotonin-depleting effects of neurotoxic doses of methamphetamine. *Ann N Y Acad Sci* 2006; 1074: 261–71
- 119- Wjst M, Heimbeck I, Kutschke D, Pukelsheim K. Epigenetic regulation of vitamin D converting enzymes. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2010; 121: 80–3
- 120- Wang Y, Chiang YH, Su TP, Hayashi T, Morales M, Hoffer BJ, Lin SZ. Vitamin D(3) attenuates cortical infarction induced by middle cerebral arterial ligation in rats. *Neuropharmacology* 2000; 39: 873–80
- 121- Riaz S, Malcangio M, Miller M, Tomlinson DR. A vitamin D(3) derivative (CB1093) induces nerve growth factor and prevents neurotrophic deficits in streptozotocin diabetic rats. *Diabetologia* 1999; 42: 1308–13
- 122- Brewer LD, Thibault V, Chen KC, Langub MC, Landfield PW, Porter NM. Vitamin D hormone confers neuroprotection in parallel with downregulation of L-type calcium channel expression in hippocampal neurons. *J Neurosci* 2001; 21: 98–108
- 123- Wang JY, Wu JN, Cherng TL, Hoffer BJ, Chen HH, Borlongan CV, Wang Y. Vitamin D(3) attenuates 6- hydroxydopamine-induced neurotoxicity in rats. *BrainRes* 2001; 904: 67–75

- 124- Shinpo K, Kikuchi S, Sasaki H, Moriwaka F, Tashiro K. Effect of 1,25-dihydroxyvitamin D(3) on cultured mesencephalic dopaminergic neurons to the combined toxicity caused by L-buthionine sulfoximine and 1- methyl-4-phenylpyridine. *J Neurosci Res* 2000; 62: 374–82
- 125- Ibi M, Sawada H, Nakanishi M, Kume T, Katsuki H, Kaneko S, Shimohama S, Akaike A. Protective effects of 1 alpha,25-(OH)(2)D(3) against the neurotoxicity of glutamate and reactive oxygen species in mesencephalic culture. *Neuropharmacology* 2001; 40: 761–71
- 126- Taniura H, Ito M, Sanada N, Kuramoto N, Ohno Y, Nakamichi N, Yoneda Y. Chronic vitamin D3 treatment protects against neurotoxicity by glutamate in association with upregulation of vitamin D receptor mRNA expression in cultured rat cortical neurons. *J NeurosciRes* 2006; 83: 1179–89
- 127- Grecksch G, Ruthrich H, Holtt V, Becker A. Transient prenatal vitamin D deficiency is associated with changes of synaptic plasticity in the dentate gyrus in adult rats. *Psychoneuroendocrinology* 2009; 34 Suppl. 1: S258–64
- 128- Levenson CW, Figueiroa SM. Gestational vitamin D deficiency: long-term effects on the brain. *Nutr Rev* 2008; 66: 726–9
- 129- Cekic M, Sayeed I, Stein DG. Combination treatment with progesterone and vitamin d hormone may be more effective than monotherapy for nervous system injury and disease. *Front Neuroendocrinol* 2009; 30: 158-172.
- 130- Garcion E, Wion-Barbot N, Montero-Menei CN, Berger F, Wion D. New clues about vitamin D functions in the nervous system. *Trends Endocrinol Metab* 2002;13: 100-105.
- 131- Vitamin D as an inducer of cathelicidin antimicrobial peptide expression: Past, present and future John H. White *Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology* 121 (2010) 234–238
- 132- Lefebvre d’Hellencourt C, Montero-Menei CN, Bernard R, Couez D (2003) Vitamin D3 inhibits proinflammatory cytokines and nitric oxide production by the EOC13 microglial cell line. *J Neurosci Res* 71, 575-582.

- 133- Dursun E, Gezen-Ak D, Yilmazer S. A novel perspective for Alzheimer's disease: vitamin D receptor suppression by Amyloid- β and preventing the Amyloid- β induced alterations by vitamin D in cortical neurons. *J Alzheimers Dis* 2011; 23: 207-219.
- 134- Mizwicki MT, Menegaz D, Zhang J, Barrientos-Duran A, Tse S, Cashman JR, Griffin PR, Fiala M. Genomic and nongenomic signaling induced by $1\alpha,25(\text{OH})_2$ -vitamin D3 promotes the recovery of amyloid- β phagocytosis by Alzheimer's disease macrophages. *J Alzheimers Dis* 2011; 29: 51-62.
- 135- Sadeghi, K., B. Wessner, U. Laggner, M. Ploder, D. Tamandl, J. Friedl, U. Zu"gel, A. Steinmeyer, A. Pollak, E. Roth, et al. 2006. Vitamin D3 down-regulates monocyte TLR expression and triggers hyporesponsiveness to pathogenassociatedmolecular patterns. *Eur. J. Immunol.* 36: 361–370.
- 136- Matilainen JM, Husso T, Toropainen S, Seuter S, Turunen MP, Gynther P, Ylä-Herttuala S, Carlberg C, Väisänen S. Primary effect of $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ on IL-10 expression in monocytes is short-term downregulation. *Biochim Biophys Acta* 2010, 1803;11: 1276 – 1286.
- 137- Golden, C., 1978. *A Manual for the Clinical and Experimental Use of the Stroop Color and Word Test* Chicago, Stoelting.
- 138- Spreen, O., Strauss, E., 1998. *A Compendium of Neuropsychological Tests*. Oxford University Press, New York.
- 139- Developmental vitamin D deficiency alters learning in C57Bl/6J mice Diana Andrea Fernandes de Abreu et al. *Behavioural Brain Research* 208 (2010) 603–608
- 140- Wang L, Hara K, Van Baaren JM, Price JC, Beecham GW, Gallins PJ, Whitehead PL, Wang G, Lu C, Slifer MA, Zuchner S, Martin ER, Mash D, Haines JL, Pericak-Vance MA, Gilbert JR. (2012) Vitamin D receptor and Alzheimer's disease: A genetic and functional study. *Neurobiol Aging* 33, 1844 e1841-e1849.
- 141- Gezen-Ak D, Dursun E, Bilgic B, Hanağasi H, Ertan T, Gurvit H, Emre M, Eker E, Ulutin T, Uysal O, Yilmazer S. Vitamin D receptor gene haplotype is associated with late-onset Alzheimer's disease. *Tohoku J Exp Med* 2012; 228:189-196.

- 142- Kuningas, M., Mooijaart, S.P., et al., 2007. VDR gene variants associate with cognitive function and depressive symptoms in old age. *Neurobiol. Aging*.
- 143- Annweiler C, Montero-Odasso M, Llewellyn DJ, Richard-Devantoy S, Duque G, Beauchet O (2013) Meta-analysis of memory and executive dysfunctions in relation to vitamin D. *J Alzheimers Dis* 37, 147-171.
- 144- Relationship of low vitamin D status with positive, negative and cognitive symptom domains in people with first-episode schizophrenia K.A. Graham, R.S. Keefe, J.A. Lieberman, A.S. Calikoglu, K.M. Lansing1 and D.O. Perkins, *Early Intervention in Psychiatry* 2014
- 145- Cui X, McGrath JJ, Burne TH, Mackay-Sim A, Eyles DW. Maternal vitamin D depletion alters neurogenesis in the developing rat brain. *Int J Dev Neurosci*. 2007; 25: 227–232.
- 146- McGrath J, Saari K, Hakko H, et al. Vitamin D supplementation during the first year of life and risk of schizophrenia: a Finnish birth-cohort study. *Schizophr Res*. 2004;67: 237–245.
- 147- McGrath J, Saari K, Hakko H, et al. Vitamin D supplementation during the first year of life and risk of schizophrenia: a Finnish birth cohort study. *Schizophr Res*. 2004; 67(2–3): 237–245
- 148- Tillett, W.S., Francis, T., 1930. Serologic reactions in pneumonia with an on-protein somatic fraction of pneumococcus. *Journal of Experimental Medicine* 52, 561–571.
- 149- Volanakis, J.E., Kaplan, M.H., 1971. Specificity of C-reactive protein for choline phosphate residues of pneumococcal C-polysaccharide. *Proceedings of the Society of Experimental Biology and Medicine* 136, 612–614.
- 150- Lowe, G.D., 2005. Circulating inflammatory markers and risks of cardiovascular and non-cardiovascular disease. *J. Thromb. Haemost.* 8, 1618–1627
- 151- C-reactive protein: a critical update Mark B. Pepys and Gideon M. Hirschfield *J. Clin. Invest.* 111:1805–1812 (2003).
- 152- Khreiss, T., Jozsef, L., Potempa, L.A., Filep, J.G., 2004. Conformational rearrangement in C-reactive protein is required for proinflammatory actions on human endothelial cells. *Circulation* 109, 2016–2022.

- 153- Role of C-reactive protein in schizophrenia: An overview. Bisu Singh, Tapas Kumar Chaudhuri. *Psychiatry Research* 216 (2014) 277–285
- 154- Harris, T.B., Ferrucci, L., Tracy, R.P., Corti, M.C., Wacholder, S., Ettinger Jr., W.H., Heimovitz, H., Cohen, H.J., Wallace, R., 1999. Associations of elevated interleukin-6 and C-reactive protein levels with mortality in the elderly. *Am. J. Med.* 106 (5), 506–512.
- 155- Glutathione: a novel treatment target in psychiatry Michael Berk et al. 2008 Elsevier Ltd.
- 156- Associations of high sensitivity C-reactive protein levels in schizophrenia and comparison groups Jamie Joseph, Colin Depp, Averria Sirkin Martin, Rebecca E. Daly, Danielle K. Glorioso, Barton W. Palmer, Dilip V. Jeste *Schizophrenia Research* 168 (2015) 456–460
- 157- Lopresti, A.L., Drummond, P.D., 2013. Obesity and psychiatric disorders: commonalities in dysregulated biological pathways and their implications for treatment. *Prog. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiatry* 45, 92–99. 2013.05.005.
- 158- Vuksan-Cusa, B., Sagud, M., Jakovljevic, M., 2010. C-reactive protein and metabolic syndrome inpatients with bipolar disorder compared to patients with schizophrenia. *Psychiatria Danubina* 22, 275–277.
- 159- Saadat, M. et al. (2007) Genetic polymorphism of glutathione S-transferase T1: a candidate genetic modifier of individual susceptibility to schizophrenia. *Psychiatry Res.* 153, 87–91
- 160- Gysin, R. et al. (2007) Impaired glutathione synthesis in schizophrenia: convergent genetic and functional evidence. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 104, 16621–16626
- 161- Hashimoto, T. et al. (2005) A functional glutathione S-transferase P1 gene polymorphism is associated with methamphetamine-induced psychosis in Japanese population. *Am. J. Med. Genet. B. Neuropsychiatr. Genet.* 135, 5–9
- 162- Plasma total antioxidant status and cognitive impairments in schizophrenia Xiang Yang Zhang, Da Chun Chen et al. *Schizophrenia Research* 139 (2012) 66–72
- 163- C-reactive protein is elevated in schizophrenia. Faith Dickerson, Cassie Stallings, Andrea Origoni, Crystal Vaughan, Sunil Khushalani, Shuoqia Yang, Robert Yolken. *Schizophrenia Research* 143 (2013) 198–202
- 164- C-reactive protein is associated with the severity of cognitive impairment but not of psychiatric symptoms in individuals with schizophrenia Faith Dickerson, Cassie Stallings,

- Andrea Origoni, John Boronow a, Robert Yolken, *Schizophrenia Research* 93 (2007) 261–265
- 165- Elevated C-reactive protein is associated with sensory gating deficit in schizophrenia. Jean-Arthur Micoulaud-Franchi et al. *Schizophrenia Research* 165 (2015) 94–96
- 166- Dickerson, F., Stallings, C., Origoni, A., 2012. Additive effects of elevated C-reactive protein and exposure to Herpes simplex virus type 1 on cognitive impairment in individuals with schizophrenia. *Schizophrenia Research* 134,83–88.
- 167- Shinba, T., Nagano, M., Kariya, N., 2004. Near-infrared spectroscopy analysis of frontal lobe dysfunction in schizophrenia. *Biological Psychiatry* 55,154–164.
- 168- Hanson, D.R., Gottesman, I., 2005. Theories of schizophrenia: a genetic inflammatory-vascular synthesis. *BMC Medical Genetics* 6,7.
- 169- Kuhlmann, C.R., Librizzi, L., Closhen, D., Pflanzner, T., Lessmann, V., Pietrzik, C.U., de Curtis, M., Luhmann, H.J., 2009. Mechanisms of C-reactive protein-induced blood–brain barrier disruption. *Stroke* 40,1458–1466.
- 170- Boyle, S.H., Jackson, W.G., Suarez, E.C., 2007. Hostility, anger and depression predict increases in C3 over a 10-year period. *Brain Behavior Immunity* 21,816–823.
- 171- Bechter, K., Schreiner, V., Herzog, S., Breitingner, N., Wollinsky, K.H., Brinkmeier, H., Aulkemeyer, P., Weber, F., Schüttler, R., 2003. CSF filtration as experimental therapy in therapy resistant psychoses in Borna disease virus seropositive patients. *Psychiatrische Praxis* 30,216–220.
- 172- Muller, N., Schwarz, M., 2006. Schizophrenia as an inflammation mediated dysbalance of glutamatergic neurotransmission. *Neurotoxicity Research* 10,131–148.
- 173- Yolken, R.H., Torrey, E.F., 1995. Viruses, schizophrenia and bipolar disorder. *Clinical Microbiology Review* 8,131–145
- 174- Ohaer, J.U., Hedo, C.C., Lagundoye, O.O., 1993. The profile of C-reactive proteins in functional psychotic states in a cohort in Nigeria. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 88, 252–255.
- 175- Kohen, I., Afzal, N., Hussain, S., Manu, P., 2009. Increases in c-reactive protein may predict recurrence of clozapine induced fever. *Annals of Pharmacotherapy* 43, 143–146.

- 176- Carrizo, E., Fernández, V., Quintero, J., Connell, L., Rodríguez, Z., Mosquera, M., Acosta, A., Baptista, T., 2008. Coagulation and inflammation markers during atypical or typical antipsychotic treatment in schizophrenia patients and drug- free first-degree relatives. *Schizophrenia Research* 103,83–93.
- 177- Singh, B., Banerjee, S., Bera, N.K., Nayak, C.R., Chaudhuri, T.K., 2008. Elevated level of C-reactive protein in drug naive patients with schizophrenia. *International Journal of Chemical Science* 6,1276–1282.
- 178- Akanji, A.O., Ohaeri, J.U., Al-Shammri, S., Fatania, H.R., 2009. Association of blood levels of C-reactive protein with clinical phenotypes in Arab schizophrenic patients. *Psychiatry Research* 169,56–61.
- 179- Lin, C.C., Chang, C.M., Liu, C.Y., Huang, T.L., 2013. Increased high-sensitivity C-reactive protein levels in Taiwanese schizophrenic patients. *Asia Pacific Psychiatry* 5(2), E58–E63.
- 180- Fan,X., Pristach, C., Liu, E.Y., Freudenreich, O., Henderson, D., Goff, D.C., 2007. Elevated serum levels of C-reactive protein are associated with more severe psychopathology in a subgroup of patients with schizophrenia. *Psychiatry Research* 149,267–271.
- 181- Fawzi, M.H., Fawzi, M.M., Fawzi, M.M., Said, N.S., 2011. C-reactive protein serum level in drug-free male Egyptian patients with schizophrenia. *Psychiatry Research* 190, 91–97.
- 182- Solanki, R.K., Singh, P., Singh, M., Sinha, M., Swami, M.K., Saini, S., 2010. C-reactive protein (CRP) in patients with schizophrenia: are they related with symptomatology? *Journal of Mental Health and Human Behavior* 6,1–5.
- 183- Wium-Andersen, M.K., Orsted, D.D., Nordestgaard, B.G., 2013. Elevated C-reactive protein associated with late- and very-late-onset schizophrenia in the general population: a prospective study. *Schizophrenia Bulletin*
- 184- Hennah, W., Thomson, P., Peltonen, L., Porteous, D., 2006. Genes and schizophrenia: beyond schizophrenia: the role of DISC1 in major mental illness. *Schizophrenia Bulletin* 32,409–416.
- 185- Walsh, M.T., Divane, A., Whitehead, A.S., 1996. Fine mapping of the human pentraxin generegion on chromosome 1q23. *Immunogenetics* 44,62–69.

- 186- Gogos JA, Gerber DJ (2006) Schizophrenia susceptibility genes: emergence of positional candidates and future directions. *Trends Pharmacol Sci*, 27(4):226-233
- 187- DISC1 is mutated in the 129S6/SvEv strain and modulates working memory in mice Koike H, Arguello P. A, Kvaj M, Karayiorgou M, Joseph A. Gogos. *PNAS* March 7, 2006 vol. 103 no. 10 3693–3697 GE
- 188- Gottesman II, Shields J. *Schizophrenia and Genetics: A Twin Study Vantage Point*. New York: Academic Press; 1972.
- 189- Gottesman II, Gould TD. The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. *Am J Psychiatry* 2003;160:636–645.
- 190- Altered antioxidant defense system in clinically stable patients with schizophrenia and their unaffected siblings Leila Ben Othmen et al. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 32 (2008) 155–159
- 191- Elevated homocysteine level in siblings of patients with schizophrenia. Vadim Geller, Michael Friger, Ben-Ami Sela, Joseph Levine. *Psychiatry Research* 210 (2013) 769–772
- 192- Tests of executive functions in first-degree relatives of schizophrenic patients: a meta-analysis. Szöke A. et al. *Psychological Medicine*, Volume-Issue 06, June 2005, pp 771-782
- 193- Barnett JH, Scoriels L, Munafo` MR. Meta-analysis of the cognitive effects of the catechol-O-methyltransferase gene Val158/ 108Met polymorphism. *Biol Psychiatry*. 2008; 64: 137–144
- 194- Kremen WS, Seidman LJ, Pepple JR, Lyons MJ, Tsuang MT, Faraone SV. Neuropsychological risk indicators for schizophrenia: a review of family studies. *Schizophrenia Bull* 1994; 20: 103–118.
- 195- Memory tests in first-degree adult relatives of schizophrenic patients: A meta-analysis. A. Trandafir, A. Meary, F. Schürhoff, M. Leboyer, A. Szöke. *Schizophrenia Research* 81 (2006) 217 – 226.
- 196- Touloupoulou T, Picchioni M, Rijdsdijk F, et al. Substantial genetic overlap between neurocognition and schizophrenia: genetic modeling in twin samples. *Arch Gen Psychiatry*. 2007; 64: 1348–1355.
- 197- Intermediate Phenotype Analysis of Patients, Unaffected Siblings, and Healthy Controls Identifies VMAT2 as a Candidate Gene for Psychotic Disorder and Neurocognition.

- Claudia J. P. Simons, Ruud van Winkel; GROUP. Schizophrenia Bulletin vol. 39 no. 4 pp. 848–856, 2013
- 198- Cognitive alterations in patients with non-affective psychotic disorder and their unaffected siblings and parents. Meijer J, Simons CJP, Quee PJ, Verweij K, Acta Psychiatrica Scand 2012; 125: 66–7
- 199- Amerikan Psikiyatri Birliği (1994) Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Elkitabı, Dördüncü Baskı (DSM IV) (Çeviri Editörü: E. Koroğlu) Hekimler Yayın Birliği, Ankara, 1995.
- 200- Özkürkçügil A, Aydemir Ö, Yıldız M ve ark. (1999) DSM-IV eksen I bozuklukları için yapılandırılmış klinik görüşmenin Türkçe’ye uyarlanması ve güvenilirlik çalışması. İlaç ve Tedavi Dergisi, 12: 233-236.
- 201- Andreasen NC. Methods for assessing positive and negative symptoms. Mod Probl Pharmacopsychiatry 1990; 24: 73- 88.
- 202- Erkoç Ş Arkonaç O; Ataklı C; Özmen E. Pozitif semptomları değerlendirme ölçeğinin güvenilirliği ve geçerliliği. Düşünen Adam 1991; 4: 20-24
- 203- Erkoç Ş; Arkonaç O, Ataklı C; Özmen E. Negatif semptomları değerlendirme ölçeğinin güvenilirliği ve geçerliliği. Düşünen Adam 1991; 4: 16-19
- 204- Calgary Şizofrenide Depresyon Ölçeği'nin Türkçe versiyonunun güvenilirliği ve geçerliliği. Ö Aydemir, A Esen Danacı, A Deveci, İ İçelli - Nöropsikiyatri Arşivi, 2000
- 205- Luborsky L (1962) Clinicians' Judgements of Mental Health. Arch Gen Psychiatry, 7: 407–17.
- 206- Stroop JR. Studies of interference in serial verbal reactions. J Exp Psychol 1935; 18: 643-62.
- 207- Karakaş S., Kafadar H., Şizofrenideki Bilişsel Süreçlerin Değerlendirilmesinde Nöropsikolojik Testler: Bellek ve Dikkatin Ölçülmesi. Şizofreni Dizisi-1999;4: 132-152
- 208- Stroop Testi TBAG Formu: Türk Kültürüne Standardizasyon Çalışmaları, Güvenirlik Ve Geçerlik. S Karakaş, E Erdoğan, L Sak, A.Ş. Soysal, T Ulusoy, İ Y Ulusoy, S Alkan. Klinik Psikiyatri 1999; 2: 75-88

- 209- Rey A. L'examen Clinique en Psychologie. Presses Universitaires de France, Paris, 1964; 1-222.
- 210- E Strauss, EMS Sherman, O Spreen – 2006. A compendium of neuropsychological tests: Administration, norms and commentary. New York, Oxford University Press.
- 211- Genç-Açıkgöz D., Karakaş S., 1996. AVLT'nin Türk diline uyarlanmasına ilişkin bir çalışma. IX. Ulusal Psikoloji Kongresi.
- 212- Heaton RK, Chelune GS, Talley JL ve ark. (1993) Wisconsin card sorting test. Psychological Assessment Resources.
- 213- Sullivan EV, Mathalon DH, Zipursky RB ve ark. (1993) Factors of the Wisconsin Card Sorting Test as measures of frontal-lobe function in schizophrenia and chronic alcoholism. Psychiat Res, 46: 175-199.
- 214- Friston KJ, Price CJ, Fletcher P, Moore C, Frackowiak RSJ, Dolan RJ: The trouble with cognitive subtraction. Neuroimage 1996; 4: 97–104
- 215- Karakaş S, Irak M, Ersezgin ÖÜ ve ark. (1998) Wisconsin Kart Eşleme Testi (WCST) ve Stroop Testi TBAG formu puanlarının test içi ve testler-arası ilişkileri. X. Ulusal Psikoloji Kongresi özet kitabı, s. 44.
- 216- Spreen O, Strauss E (1998) A compendium of neuropsychological tests: administration, norms, and commentary, 2. baskı. University Press, New York.
- 217- İz Sürme Testi'nin 20-49 Yaş Aralığında Türkiye İçin Norm Belirleme Çalışması, N. Türkeş, H. Can, M. Kurt, B. E. Dikeç. Türk Psikiyatri Dergisi 2014;25
- 218- Libon DJ, Glosser G, Malamut BL ve ark. (1994) Age, executive functions, and visiospatial functioning in healthy older adults. Neuropsychology, 8: 38-43
- 219- Crowe SF, The differential contribution of mental tracking, cognitive flexibility, visual search, and motor speed to performance on parts A and B of the Trail Making Test. Journal of Clinical Psychology (1998) 54: 585-91
- 220- İz sürme testinin 50 yaş üzeri Türk yetişkin ve yaşlı örneklemini için standardizasyon çalışması. B. Cangöz, E. Karakoç, K. Selekler. Türk Geriatri Dergisi 2007,cilt 10, sayı 2, Sayfa 73-82

- 221- Wechsler D (1987) Wechsler Memory Scale-Revised. San Antonio, TX: The Psychological Corporation.
- 222- Wechsler D (1987) The Wechsler Memory Scale - Revised (Psychological corporation). New York, Harcourt Brace Jovanovich.
- 223- Karakaş S, Eski R, Başar E (1996) Türk kültürü için standardizasyonu yapılmış nöropsikolojik testler topluluğu: BİLNOT Bataryası. 32. Ulusal Nöroloji Kongresi Kitabı. İstanbul Ufuk Matbaası, s: 43-70.
- 224- Deveci A, Danacı AE, Gürlek E ve ark. (2005) Psikiyatri kliniğinde yatarak izlenen şizofreni hastalarının sosyodemografik ve klinik özellikleri. Psikiyatri Psikoloji Psikofarmakoloji (3P) Dergisi, 13: 49-53.
- 225- Vardar E, Çalıyurt O, Tuğlu C ve ark. (2000) Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı'nın 1990 yılından bu yana günümüze ve 1999 yılında yatarak tedavi gören hastaların sosyodemografik ve tedavi özelliklerinin değerlendirilmesi. 9. Anadolu Psikiyatri Günleri BildiriÖzetleri Kitabı, Edirne, s. 751-761.
- 226- Risperidonun Şizofreninin Pozitif ve Negatif Belirtileri ve Bellek İşlevi Üzerine Etkisi. Y Özcan, R Iş Özışık, S Ünal, M. E Özcan. Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2000;10:182-188
- 227- Veselinovic, T., Schorn, H., Vernaleken, I.B., Hiemke, C., Zernig, G., Gur, R., Grunder, G., 2013. Effects of antipsychotic treatment on cognition in healthy subjects. J. Psychopharmacol. 27 (4), 374–385.
- 228- H F-Bergman, Simon Cervenka, L Flyckt, G Edman, L Farde. Meta-analysis of cognitive performance in drug-naive patients with schizophrenia
- 229- Hegde, S, Thirthalli, J, Rao, S.L, Raguram, A., Philip, M., Gangadhar, B.N., 2013. Cognitive deficits and its relation with psychopathology and global functioning in first episode schizophrenia. Asian Journal of Psychiatry 6, 537–543.
- 230- Lifetime use of antipsychotic medication and its relation to change of verbal learning and memory in midlife schizophrenia, An observational 9-year follow-up study. A. P. Husa, I

- Rannikko, J Moilanen, M Haapea, G K. Murray, J Barnett, P B. Jones, M Isohanni, H Koponen, J Miettunen, E Jääskeläinen. *Schizophrenia Research* 158 (2014) 134–141
- 231- Lifetime Antipsychotic Medication and Cognitive Performance in Schizophrenia at Age 43-years – the Northern Finland Birth Cohort 1966. A.P. Husa at all. Article: 0271 Topic: EPO01 - e-Poster Oral 01: Schizophrenia 2014
- 232- Laurenson C, Gorwood P, Orsat M, Lhuillier JP, LeGall D, Devantoy SR. Cognitive control and schizophrenia: The greatest reliability of the Stroop task. *Psychiatry Research*. 227(2015)10–16
- 233- Wapner, S., and Krus, D.M. Effects of lysergic acid diethylamide, and differences between normals and schizophrenics, on the Stroop Color-Word Test. *Journal of Neuropsychiatry*, 2: 76-81,1960.
- 234- Everett, J.; Laplante, L.; and Thomas, J. The selective attention deficit in schizophrenia: Limited resources or cognitive fatigue? *Journal of Nervous and Mental Disease*, 177:735-738, 1989.
- 235- WAIS-IV Profile of Cognition in Schizophrenia N. M. Michel, J O. Goldberg, R. W Heinrichs, A A. Miles, N Ammari, S McD Vaz. *Assessment* 20(4) 462–473 The Author(s) 2013
- 236- W. M. Perlstein, C. S. Carter, D. C. Noll, J. D. Cohen. Relation of Prefrontal Cortex Dysfunction to Working Memory and Symptoms in Schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2001; 158:1105–1113
- 237- Baddeley AD (2003): Working memory: Looking back and looking forward. *Nature Reviews Neuroscience* 4: 829–839
- 238- Agnew-Blais, J., Seidman, L.J., 2012. Neurocognition in youth and young adults under age 30 at familial risk for schizophrenia: a quantitative and qualitative review. *Cogn. Neuropsychiatry* 18, 44–82.

- 239- Horacek J, Dockery C, Kopecek M, et al. Regional brain metabolism as the predictor of performance on the TMT in schizophrenia. A 18FDG PET covariation study. *Neuro Endocrinology Lett.* 2006 Oct;27(5):587-94
- 240- Burt DB, Zembar MJ, Niederehe G: Depression and memory impairment: a meta-analysis of the association, its pattern and specificity. *Psychol Bull* 1995; 117:285–305
- 241- Weingartner H: Automatic and effort-demanding cognitive processes in depression, in *Handbook for Clinical Memory Assessment of Older Adults*. Edited by Poon L. Washington, DC, American Psychological Association, 1986, pp 218–225
- 242- Andress DL. Vitamin D in chronic kidney disease: a systemic role for selective vitamin D receptor activation. *Kidney Int* 2006; 69: 33– 43.
- 243- High levels of vitamin D in relation to reduced risk of schizophrenia with elevated C-reactive protein. Dao-min Zhu, Yong Liu, Ai-guo Zhang, Zhao-xue Chu, Qing Wu, Hui Li, Jin-fang Ge, Yi Dong, Peng Zhu. *Psychiatry Research* 228 (2015) 565–570
- 244- Amer, M, Qayyum, R, 2012. Relation between serum 25-hydroxyvitamin D and C-reactive protein in asymptomatic adults (from the continuous National Health and Nutrition Examination Survey 2001 to 2006). *The American Journal of Cardiology* 109, 226–230.
- 245- Snitz, B.E., Macdonald III, A.W., Carter, C.S., 2006. Cognitive deficits in unaffected first degree relatives of schizophrenia patients: a meta-analytic review of putative endophenotypes. *Schizophr. Bull.* 32 (1), 179–194.
- 246- M. F. Egan et al. Relative Risk for Cognitive Impairments in Siblings of Patients with Schizophrenia. *Biologic Psychiatry* 2001;50: 98–107
- 247- Impaired Prefrontal Synaptic Gain in People with Psychosis and Their Relatives during the Mismatch Negativity. Siri Rønlund et al. *Human Brain Mapping* 37:351–365 (2016)
- 248- Robert Freedman et al. Linkage of a neurophysiological deficit in schizophrenia to a chromosome 15 locus. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* Vol. 94, pp. 587–592, January 1997 *Genetics*

- 249- Siegel, C., Waldo, M., Mizner, G., Adler, L. E. & Freedman, R. (1984) Deficits in Sensory Gating In Schizophrenic Patients And Their Relatives evidence Obtained With Auditory Evoked Responses. *Arch. Gen. Psychiatry* 41, 607–612.
- 250- Heterogeneity Of Schizophrenia Conceptual Models And Analytic Strategies, M. T. Tsuang, M J. Lyons And S. V. Faraone. *British Journal of Psychiatry* (1990), 156, 17-26