

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**ŞİZOFRENİDE BİLİŞSEL VE SOSYAL BİLİŞSEL BOZULMA:
4 YILLIK İZLEM ÇALIŞMASI**

BANU DEĞİRMENCİOĞLU
ORCID: 0000-0003-1775-3204

SİNİRBİLİMLER ANABİLİM DALI
TEMEL SİNİRBİLİMLER DOKTORA PROGRAMI

DOKTORA TEZİ

İZMİR
ARALIK 2021

TEZ KODU: DEU.HSI.PhD-2008970029

**T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**ŞİZOFRENİDE BİLİŞSEL VE SOSYAL BİLİŞSEL BOZULMA:
4 YILLIK İZLEM ÇALIŞMASI**

**BANU DEĞİRMENCİOĞLU
ORCID: 0000-0003-1775-3204**

**SİNİRBİLİMLER ANABİLİM DALI
TEMEL SİNİRBİLİMLER DOKTORA PROGRAMI**

DOKTORA TEZİ

**Tez Danışmanı: Prof. Dr. Köksal ALPTEKİN
ORCID: 0000-0002-7601-9002**

**İZMİR
ARALIK 2021**

T.C
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜNE
ETİK BEYANI

Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırlayıp sunduğum “**Şizofrenide Bilişsel ve Sosyal Bilişsel Bozulma: 4 Yıllık İzlem Çalışması**” başlıklı Doktora tezim içinde elde ettiğim verileri, bilgileri, belgeleri akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu, tezimde yararlandığım eserlere bilimsel kurallara uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi, tezimin özgün olduğunu, tezimin çalışma ve yazımında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

Banu DEĞİRMENCİOĞLU

28.12.2021

TEŞEKKÜR

"Dünyayı bugünkü durumuna getiren nedir, bilir misin? Yarım işler, yarım konuşmalar, yarım günahlar, yarım iyiliklerdir." demiş Kazancakis, Zorba'da. Benim de bugüne dek yarım kalan işlerimin en büyüğü idi tezim. Uzunca süren bu çalışmaya değişen bir tez konusu, annelik, çok çeşitli akademik işler, depresyon ve bir pandemi sığdırdım. Bu süreçte bana her zaman desteğini sunan, benden umudunu hiç kesmeyen ve en önemlisi sabrını benden hiç esirgemeyen, kendisinden çok şey öğrendiğim çok değerli danışman hocam **Prof. Dr. Köksal ALPTEKİN**'e çok teşekkür ederim.

Tüm doktora eğitimim boyunca tez izleme jürimde yer almış olan ancak yollarımızın ayrıldığı **Prof. Dr. Meral SAKIZLI**, **Doç. Dr. Halis ULAŞ** ile öğrenme hayatım boyunca sabırla bilgilerini paylaşan değerli jüri hocalarım **Prof. Dr. Berna Binnur AKDEDE** ve **Prof. Dr. Hasan Can CİMİLLİ**'ye çok teşekkür ederim.

Her karşılaşmamızda, çaktırmadan sormaya çalıştığım akademik sorularımı hep yanıtlayan, anabilim dalımızın değerli bölüm başkanı **Doç. Dr. İbrahim Emre BORA**'ya çok teşekkür ederim.

Tez çalışmalarım boyunca kendileriyle her karşılaştığımda içten gülümseme ve merhabalarını esirgemeyen anabilim dalının değerli hocaları ile Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nın tüm değerli hocalarına teşekkür ederim.

Tez çalışmalarına katılmayı kabul edip, vakit ve emeklerini veren tüm şizofreni hastaları ve sağlıklı gönüllülere çok teşekkür ederim.

Akademik hayatımın bambaşka bir yöne evrilmesine katkı sağlayan, bana güvenlerini hep hissettiğim **İzmir Ekonomi Üniversitesi Psikoloji Bölümü**'nün değerli hocalarından başta **Prof. Dr. Hakan ÇETİNKAYA** olmak üzere, **Prof. Dr. Seda DURAL** ve **Doç. Dr. Seda CAN**'a çok teşekkür ederim.

Liseden bu yana eğitim hayatımın her aşamasını yakından bilen, özellikle de bu upuzun süreçte bana en büyük sabrı gösteren, canım eşim **Av. Çağatay DEĞİRMENCİOĞLU** ile hayatıma girdiği ilk andan itibaren bana benden çok sabır gösteren biricik kızım, canım **UMAY**'ima çok teşekkür ederim.

Son olarak ise, tüm eğitim hayatımda derin bir izi olan rahmetli canım babam **Vedat KARA**'ya ve beni her zaman destekleyen, fedakârlığını benden hiç esirgemeyen canım annem **NAİME KARA**'ya çok teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	i
TABLolar DİZİNİ	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
KISALTMALAR	x
ÖZET	xi
ABSTRACT	xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
1.1. Problemin Tanımı ve Önemi	1
1.2. Araştırmanın Amacı	4
1.3. Araştırmanın Hipotezleri	4
2. GENEL BİLGİLER	6
2.1. Şizofrenide Nörobilişsel Bozukluklar	6
2.1.1. Şizofreni Hastalarının Sağlıklı Kontrollerle Karşılaştırılmasıyla Belirlenen Nörobilişsel Bozuklukları	7
2.1.2. Şizofrenide Belirlenen Nörobilişsel Bozuklukların Kavramsal Tanımları	8
2.1.2.1. Akıl Yürütme ve Problem Çözme (Yürütücü İşlevler)	8
2.1.2.2. Sözel Öğrenme ve Bellek	10
2.1.2.3. Görsel Öğrenme ve Bellek	11
2.1.2.4. İşleyen Bellek	11
2.1.2.5. İşleme Hızı	11
2.1.2.6. Dikkat/Uyanıklık (Vijilans)	12
2.1.2.7. Sosyal Biliş	12
2.1.3. Şizofreni Hastalarının Semptomatik Remisyondaki Nörobilişsel Durumları	13
2.1.4. Şizofreni Hastalarının Nörobilişsel Durumlarıyla İlişkilendirilen Diğer Etkenler	14
2.1.5. Şizofreni Hastalarının Nörobilişsel Bozukluklarının Boylamsal Gidişatı	16
2.1.6. Şizofrenide Nörobilişsel Bozuklukların Şizofreni Belirtileriyle İlişkisi	20
3. GEREÇ VE YÖNTEM	24

3.A. Çalışma 1- Şizofreni Hastalarının Nörobilişsel Test Performanslarındaki Bozulma: Hastaların Sağlıklı Gönüllüler ile ve Remisyon Durumu, Klopapın Kullanımı, Hastalık Başlangıç Yaşı, Tedavi Durumu Grupları Açısından Karşılaştırmaları	24
3.A.1. Araştırmanın Tipi	24
3.A.2. Araştırmanın Yeri ve Zamanı	24
3.A.3. Araştırmanın Evreni ve Örneklemi	24
3.A.4. Araştırmanın Değişkenleri	25
3.A.5. Veri Toplama Araçları	25
3.A.5.1. Sosyodemografik Bilgiler	25
3.A.5.2. Klinik Değerlendirme	26
3.A.5.3. Nörobilişsel Değerlendirme	27
3.A.5.4. Sosyal Bilişsel Değerlendirme	41
3.A.6. Araştırma Planı ve Takvimi	42
3.A.7. Verilerin Değerlendirilmesi	43
3.A.8. Araştırmanın Sınırlılıkları	43
3.A.9. Etik Kurul Onayı	44
3.B. Çalışma 2- Şizofreni Hastalarının İzlem Değerlendirmeleri	44
3.B.1. Araştırmanın Tipi	44
3.B.2. Araştırmanın Yeri ve Zamanı	44
3.B.3. Araştırmanın Evreni ve Örneklemi	45
3.B.4. Araştırmanın Değişkenleri	45
3.B.5. Veri Toplama Araçları	45
3.B.6. Araştırma Planı ve Takvimi	47
3.B.7. Verilerin Değerlendirilmesi	48
3.B.8. Araştırmanın Sınırlılıkları	49
3.B.9. Etik Kurul Onayı	50
4. BULGULAR	52

4.A. Çalışma 1- Şizofreni Hastalarının Nörobilişsel Test Performanslarındaki Bozulma: Hastaların Sağlıklı Gönüllüler ile ve Remisyon Durumu, Klorzapin Kullanımı, Hastalık Başlangıç Yaşı, Tedavi Durumu Grupları Açısından Karşılaştırmaları	52
4.A.1. Sosyodemografik ve Klinik Özellikler	52
4.A.1.1. Sosyodemografik Özellikler	52
4.A.1.2. Klinik Özellikler	53
4.A.2. Sağlıklı Gönüllüler ve Şizofreni Hastalarının Nörobilişsel Test Karşılaştırmaları	54
4.A.2.1. Bellek Testleri Karşılaştırmaları	54
4.A.2.2. Dikkat Testleri Karşılaştırmaları	55
4.A.2.3. Dil Testleri Karşılaştırmaları	56
4.A.2.4. Yürütücü İşlev Testleri Karşılaştırmaları	57
4.A.3. Şizofreni Hastalarının Remisyon Durumu, Klorzapin Kullanımı, Hastalık Başlangıç Yaşı ve Tekli ya da Çoklu Tedavi Alma Grupları Açısından Nörobilişsel Test Karşılaştırmaları	59
4.A.3.1. Remisyonunda Olan Şizofreni Hastalarının Remisyonunda Olmayan Şizofreni Hastaları ve Sağlıklı Kontrollerle Nörobilişsel Test Karşılaştırmaları	59
4.A.3.2. Klorzapin (Clozapine) Kullanan ve Kullanmayan Şizofreni Hastalarının Nörobilişsel Test Karşılaştırmaları	69
4.A.3.3. Hastalık Başlangıç Yaşı 18 Altı ve Üstü Olan Şizofreni Hastalarının Nörobilişsel Test Karşılaştırmaları	75
4.A.3.4. Tekli ve Çoklu Antipsikotik İlaç Tedavisi Alan Şizofreni Hastalarının Nörobilişsel Test Karşılaştırmaları	80
4.B. Çalışma 2- Şizofreni Hastalarının İzlem Değerlendirmeleri	85
4.B.1. İzlem Çalışmasına Dâhil Olan ve Olmayan Hastalara Dair Özellikler	85
4.B.1.1. İzlem Örneklemine Oluşturulma Süreci	85
4.B.1.2. İzlem Örneklemine Dâhil Olan ve Olmayan Şizofreni Hastalarının Sosyodemografik ve Klinik Özelliklerinin Karşılaştırılması	87
4.B.2. İzlem Çalışmasına Dâhil Olan Şizofreni Hastalarının İlk ve İzlem Değerlendirmelerindeki Klinik Özellikleri ve Nörobilişsel Test Puanlarının Karşılaştırmaları	89

4.B.2.1. Şizofreni Hastalarının İlk ve İzlem Değerlendirmelerindeki Klinik Özelliklerinin Karşılaştırılması	89
4.B.2.2. Şizofreni Hastalarının İlk ve İzlem Değerlendirmelerindeki Nörobilişsel Test Puanlarının Karşılaştırılması	90
4.B.3. Tekrarlayan Ölçümler İçin ANOVA Analizleri	96
4.B.3.1. Remisyon Değişiminin Nörobilişsel İşlevler Performansına Etkisi	97
4.B.3.2. Beden Kütle Endeksi (BMI) Değişiminin Nörobilişsel Performansa Etkisi	98
4.B.3.3. Tedavi Modalitesindeki Değişimin Nörobilişsel Performansa Etkisi	99
4.B.3.4. Tedaviye Başlamak İçin Geçen Sürenin Nörobilişsel Performansa Etkisi	100
4.B.3.5. Hastalık Başlangıç Yaşı ve Hastalık Süresinin Nörobilişsel Performansa Etkisi	101
4.B.4. İlk Değerlendirmedeki Kesitsel Analizler	101
4.B.5. Boylamsal Çalışma Değişkenleri ve Örneklem Karakteristikleri Arasındaki İlişkiler	106
5. TARTIŞMA	111
5.1. Çalışma 1- Şizofreni Hastalarının Nörobilişsel Test Performanslarındaki Bozulma: Hastaların Sağlıklı Gönüllüler ile ve Remisyon Durumu, Klopapin Kullanımı, Hastalık Başlangıç Yaşı, Tedavi Durumu Grupları Açısından Karşılaştırmaları	113
5.2. Çalışma 2- Şizofreni Hastalarının İzlem Değerlendirmeleri	138
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	163
7. KAYNAKLAR	165
8. EKLER	197
EK-1: Çalışma 1- Bilgilendirilmiş Onam Formu	197
EK-2: Şizofreni Poliklinik Çalışma Formu	203
EK-3: Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (PANSS)	205
EK-4: Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi (RAVLT)	215
EK-5: Görsel Üretim Testi I ve II (VR I & II)	217
EK-6: İşitsel Üçlü Sessiz Harf Sıralaması Testi (ACT)	219
EK-7: Sayı Menzili Testi	220

EK-8: Sayı Sembol Testi	221
EK-9: İz Sürme Testi (TMT)	222
EK-10: Stroop Testi Çapa Formu	226
EK-11: Kategori Akıcılık Testi	228
EK-12: Kontrollü Kelime Çağrışım Testi (COWA)	229
EK-13: Dokuz Eylül Zihin Kuramı Ölçeği (DEZİKÖ)	230
EK-14: Çalışma 1- Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi	
Klinik ve Laboratuvar Araştırmaları Etik Kurulu Karar Formu	247
EK-15: Çalışma 2- Bilgilendirilmiş Olur Formu	248
EK-16: Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar	250
Etik Kurulu Karar Formu	
EK-16: Tezle İlgili Yayınlar	252
ÖZGEÇMİŞ	255

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Nörobilişsel testler ve değerlendirdikleri nörobilişsel beceriler.....	40
Tablo 2. Nörobilişsel işlev alanlarını oluşturan testler ve testlere ait puanlar.....	51
Tablo 3. Şizofreni hastaları ve kontrollerin sosyodemografik özellikleri.....	52
Tablo 4. Şizofreni hastalarının klinik özellikleri.....	53
Tablo 5. Şizofreni hastaları ve kontrollerin bellek testleri puan karşılaştırmaları..	55
Tablo 6. Şizofreni hastaları ve kontrollerin dikkat testleri puan karşılaştırmaları..	56
Tablo 7. Şizofreni hastaları ve kontrollerin dil testleri puan karşılaştırmaları.....	57
Tablo 8. Şizofreni hastaları ve kontrollerin yürütücü işlevler testleri puan karşılaştırmaları.....	58
Tablo 9. Remisyonda olan ve olmayan şizofreni hastalarının ve kontrollerin sosyodemografik özellikleri.....	59
Tablo 10. Remisyonda olan ve olmayan şizofreni hastalarının klinik özellikleri...	60
Tablo 11. Remisyonda olan ve olmayan şizofreni hastalarının bellek testleri puan karşılaştırmaları.....	62
Tablo 12. Remisyonda olan şizofreni hastaları ve kontrollerin bellek testleri puan karşılaştırmaları.....	63
Tablo 13. Remisyonda olan ve olmayan şizofreni hastalarının dikkat testleri puan karşılaştırmaları.....	64
Tablo 14. Remisyonda olan şizofreni hastaları ve kontrollerin dikkat testleri puan karşılaştırmaları.....	65
Tablo 15. Remisyonda olan ve olmayan şizofreni hastalarının dil testleri puan karşılaştırmaları.....	66
Tablo 16. Remisyonda olan şizofreni hastaları ve kontrollerin dil testleri puan karşılaştırmaları.....	67
Tablo 17. Remisyonda olan ve olmayan şizofreni hastalarının yürütücü işlevler testleri puan karşılaştırmaları.....	68
Tablo 18. Remisyonda olan şizofreni hastaları ve kontrollerin yürütücü işlevler testleri puan karşılaştırmaları.....	69
Tablo 19. Klorzapin kullanan ve kullanmayan şizofreni hastalarının sosyodemografik ve klinik özellikleri.....	70
Tablo 20. Klorzapin kullanan ve kullanmayan şizofreni hastalarının bellek testleri puan karşılaştırmaları.....	72

Tablo 21. Klozapin kullanan ve kullanmayan şizofreni hastalarının dikkat testleri puan karşılaştırmaları.....	73
Tablo 22. Klozapin kullanan ve kullanmayan şizofreni hastalarının dil testleri puan karşılaştırmaları.....	74
Tablo 23. Klozapin kullanan ve kullanmayan şizofreni hastalarının yürütücü işlevler testleri puan karşılaştırmaları.....	75
Tablo 24. Hastalık başlangıç yaşı 18 altı ve üstü olan şizofreni hastalarının sosyodemografik ve klinik özellikleri.....	76
Tablo 25. Hastalık başlangıç yaşı 18 altı ve üstü olan şizofreni hastalarının bellek testleri puan karşılaştırmaları.....	77
Tablo 26. Hastalık başlangıç yaşı 18 altı ve üstü olan şizofreni hastalarının dikkat testleri puan karşılaştırmaları.....	78
Tablo 27. Hastalık başlangıç yaşı 18 altı ve üstü olan şizofreni hastalarının dil testleri puan karşılaştırmaları.....	79
Tablo 28. Hastalık başlangıç yaşı 18 altı ve üstü olan şizofreni hastalarının yürütücü işlevler testleri puan karşılaştırmaları.....	80
Tablo 29. Tekli ve çoklu antipsikotik tedavisi alan şizofreni hastalarının sosyodemografik ve klinik özellikleri.....	81
Tablo 30. Tekli ve çoklu antipsikotik tedavisi alan şizofreni hastalarının bellek testleri puan karşılaştırmaları.....	82
Tablo 31. Tekli ve çoklu antipsikotik tedavisi alan şizofreni hastalarının dikkat testleri puan karşılaştırmaları.....	83
Tablo 32. Tekli ve çoklu antipsikotik tedavisi alan şizofreni hastalarının dil testleri puan karşılaştırmaları.....	84
Tablo 33. Tekli ve çoklu antipsikotik tedavisi alan şizofreni hastalarının yürütücü işlevler testleri puan karşılaştırmaları.....	85
Tablo 34. İzleme dâhil edilen şizofreni hastalarının iki değerlendirme arasındaki ay aralıklarına dair bilgiler.....	86
Tablo 35. İzleme dâhil edilen şizofreni hastalarının sınırlandırma işleminin ardından iki değerlendirme arasındaki ay aralıklarına dair bilgiler.....	87
Tablo 36. İzlem örnekleme dâhil olan ve olmayan şizofreni hastalarının sosyodemografik ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması.....	88
Tablo 37. Şizofreni hastalarının ilk ve izlem değerlendirmelerindeki klinik özelliklerinin karşılaştırılması.....	89

Tablo 38. Şizofreni hastalarının ilk ve izlem değerlendirmelerindeki bellek testleri puan karşılaştırmaları.....	91
Tablo 39. Şizofreni hastalarının ilk ve izlem değerlendirmelerindeki dikkat testleri puan karşılaştırmaları.....	92
Tablo 40. Şizofreni hastalarının ilk ve izlem değerlendirmelerindeki dil testleri puan karşılaştırmaları.....	93
Tablo 41. Şizofreni hastalarının ilk ve izlem değerlendirmelerindeki yürütücü işlevler testleri puan karşılaştırmaları.....	94
Tablo 42. Şizofreni hastalarının ilk ve izlem değerlendirmelerindeki zihin kuramı testleri puan karşılaştırmaları.....	95
Tablo 43. Şizofreni hastalarının ilk ve izlem değerlendirmelerindeki nörobilişsel işlevler standardize puan karşılaştırmaları.....	96
Tablo 44. Şizofreni hastalarının ilk ve izlem değerlendirmelerindeki remisyon durumları.....	97
Tablo 45. Şizofreni hastalarının ilk ve izlem değerlendirmelerindeki işleme hızı standardize puanlarının karşılaştırılması.....	98
Tablo 46. Şizofreni hastalarının ilk ve izlem değerlendirmelerindeki dikkat standardize puanlarının karşılaştırılması.....	98
Tablo 47. Şizofreni hastalarının BMI değişim durumları.....	99
Tablo 48. Şizofreni hastalarının tedavi modalitesi değişim durumları.....	100
Tablo 49. Şizofreni hastalarının TGPSye göre grupları.....	100
Tablo 50. Şizofreni hastalarının ilk değerlendirmedeki klinik bulguları ve demografik değişkenleri arasındaki ilişki.....	102
Tablo 51. Şizofreni hastalarının ilk değerlendirmedeki standardize nörobilişsel işlev ve demografik değişkenleri arasındaki ilişki.....	103
Tablo 52. Şizofreni hastalarının ilk değerlendirmedeki standardize nörobilişsel işlev değişkenleri ve klinik bulguları arasındaki ilişki.....	105
Tablo 53. Şizofreni hastalarının klinik bulgulardaki değişimleri ile demografik değişkenleri arasındaki ilişki.....	106
Tablo 54. Şizofreni hastalarının standardize nörobilişsel işlev performans değişimleri ile demografik değişkenleri arasındaki ilişki.....	108
Tablo 55. Şizofreni hastalarının klinik bulgulardaki değişimleri ile standardize nörobilişsel işlev performans değişimleri arasındaki ilişki.....	109

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Çalışma 1'in akış şeması.....	42
Şekil 2. Çalışma 2'nin akış şeması.....	47
Şekil 3. İzlem değerlendirmesi için tekrar aranan hastaların izleme dâhil olma/olmama bilgilerine dair oran grafiği.....	86



KISALTMALAR

ACT	: İşitsel Üçlü Sessiz Harf Sıralaması Testi
COWA	: Kontrollü Kelime Çağrışım Testi
CVLT	: California Sözel Öğrenme Testi
DEZİKÖ	: Dokuz Eylül Zihin Kuramı Ölçeği
DSM	: Amerikan Psikiyatri Birliği'nin Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı
ERPs	: Olay-ilişkili beyin potansiyelleri
ICD	: Dünya Sağlık Örgütü'nün Uluslararası Hastalık Sınıflaması
ID/ED	: İçsel/Dışsal Boyutları Kaydırma Testi
IQ	: Zekâ bölümü
MATRICES	: Şizofrenide Bilişi İyileştirmeye Yönelik Ölçme ve Tedavi Araştırması
NIMH	: Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Akıl Sağlığı Enstitüsü
PANSS	: Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği
RAVLT	: Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi
TGPS	: Tedavisiz geçen psikoz süresi
TMT	: İz Sürme Testi
VR I & II	: Görsel Üretim Testi I ve II (Görsel Kopyalama Testi anlık ve gecikmeli hatırlama)
ZK	: Zihin kuramı
WAIS	: Wechsler Yetişkin Zekâ Ölçeği
WAIS-R	: Wechsler Yetişkin Zekâ Ölçeği Geliştirilmiş Formu
WCST	: Wisconsin Kart Eşleme Testi
WMS	: Wechsler Bellek Ölçeği
WMS-R	: Wechsler Bellek Ölçeği Geliştirilmiş Formu

ŞİZOFRENİDE BİLİŞSEL VE SOSYAL BİLİŞSEL BOZULMA: 4 YILLIK İZLEM ÇALIŞMASI

Doktora Tezi

Banu DEĞİRMENCİOĞLU

**DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
Sinirbilimler Anabilim Dalı**

ÖZET

Şizofrenide nörobilişsel bozukluklar, hastalığın ilk tanımlandığı zamanlardan bugüne ilgi odağı olmuş; yüz yıldan daha uzun süredir çalışılagelmiştir. Şizofreni hastalarının nörobilişsel testlerdeki performanslarının kontrollere kıyasla daha düşük olduğu sıklıkla gösterilmiş olsa da, günümüzde bu bozukluklar tanı ve tedavi süreçlerindeki yerlerini henüz alamamıştır. Bu sebeple halen aktif olarak çalışılmaktadır. Bu alandaki çalışma konularından birisi de, nörobilişsel bozuklukların şizofreninin klinik belirtileriyle ilişkisidir. Bu konuda yürütülmüş çalışmalarda tutarsız sonuçlar bildirilmekte, bunun sebebinin de hastalığın klinik belirtilerini değerlendirmek amacıyla sık kullanılan araçlardan olan Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (PANSS)'nin en yaygın kullanım şekli olan üç-faktör modeli olabileceği vurgulanmaktadır. Özellikle son yıllarda, beş-faktörlü PANSS'la yürütülen çalışmaların sayısı artmaktadır.

Bu çalışmanın amacı, şizofreni hastalarının yaşadıkları nörobilişsel bozuklukların hem kesitsel hem boylamsal olarak çok yönlü araştırılması; ayrıca özellikle hastalığın boylamsal seyrinde nörobilişsel bozukluklar ve klinik belirtilerin ilişkisinin, beş-faktörlü PANSS kullanılarak, ortaya koyulmasıdır.

Bu amaçla, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı Şizofreni ve Diğer Psikotik Bozukluklar Polikliniği'ne başvuran 135 şizofreni hastasıyla alandan 51 kontrol ilk çalışmaya alınırken; 135 hastadan 50'si, ortalaması beş yıl olan izlem çalışmasına dâhil edildi. Tüm katılımcılara nörobilişsel testler uygulanırken; hastalara PANSS ve sosyal bilişsel test uygulandı.

Kesitsel bulgular hastaların bellek, yürütücü işlevler, dikkat, dil becerilerini değerlendiren testlerde kontrollere kıyasla daha düşük performans sergilediğini; remisyondaki hastaların işitsel dikkat ve kısa süreli akılda tutma beceri performanslarının kontrollerle benzer olduğunu gösterdi. Boylamsal olarak, hastaların nörobilişsel ve sosyal bilişsel bozukluklarının zaman içerisinde stabil kaldığı bulundu. Ayrıca, ilk ve izlem değerlendirmesinde remisyonda olan hastaların işleme hızı ve dikkat performanslarının zaman içerisinde iyileştiği; remisyonda olmayan hastaların işleme hızı ve dikkat performanslarınınsa kötüleştiği belirlendi. Beş-faktörlü PANSS kullanılarak, beş yıl içerisinde, hastaların pozitif, negatif, duygusal sıkıntı faktörlerindeki kötüleşmeleriyle yürütücü işlevler performanslarındaki kötüleşmeleri arasında ilişkiler saptandı.

Çalışmamız, şizofrenideki nörobilişsel bozuklukların remisyon evresi ve klinik belirtilerle boylamsal olarak ilişkilerini ortaya koymuş; nörobilişsel bozuklukların tanı ve tedavi süreçlerinde yer alması gerektiğinin önemini vurgulamıştır.

Anahtar sözcükler: boylamsal çalışma, nörobilişsel bozukluk, sosyal biliş, şizofreni

Tezin sayfa adedi: 276

Danışman: Prof. Dr. Köksal Alptekin



COGNITIVE AND SOCIAL COGNITIVE IMPAIRMENT IN SCHIZOPHRENIA: A 4-YEAR FOLLOW-UP STUDY

PhD Thesis

Banu DEĞİRMENCİOĞLU

**DOKUZ EYLÜL UNIVERSITY GRADUATE SCHOOL OF HEALTH
SCIENCES**

Department of Neuroscience

ABSTRACT

Neurocognitive disorders in schizophrenia have become the center of interest since the era that the disease has been preliminarily described till today and have been studied more than a century. Although it has been frequently shown that the performance of schizophrenia patients on neurocognitive tests are lower than controls, these disorders still did not take any place in diagnostic and treatment processes contemporarily. Therefore it is still studied vigorously. One of the study topics in this domain is the relation of neurocognitive disorders with clinical symptoms of schizophrenia. The studies on this topic report inconsistent conclusions and it has been emphasized that the reason of these discrepancies may be the most common utilization of three-factor model of the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS), which is the typical instrument used to evaluate clinical symptoms of schizophrenia. The number of studies that have been conducted with five-factor model of PANSS increase especially in recent years.

The purpose of this study is to investigate neurocognitive disorders of schizophrenia patients in a multifaceted manner, both cross-sectional and longitudinally; also to reveal the relation between neurocognitive disorders and clinical symptoms especially in longitudinal course by utilizing five-factor model of PANSS.

For this purpose, 135 schizophrenia patients who came to Dokuz Eylöl University Medical Faculty Psychiatry Department Schizophrenia and Other Psychotic Disorders Outpatient Clinic and 51 controls from the field were included into the study; out of 135 patients 50 of them were included into the follow-up study which have a mean of five years. All participants took neurocognitive tests, patients were also evaluated with PANSS and social cognitive test.

Cross-sectional findings indicate that in compliance with the controls, patients have lower performances on tests of memory, executive functions, attention, language abilities; patients in remission have similar performances with controls regarding auditory attention and short-term retention abilities. Longitudinally, it was revealed that patients' neurocognitive and social cognitive disorders remained stable. Also the patients', who were in remission in both first and follow-up evaluations, processing speed and attention abilities improved over time; where the patients', who were not in remission in both evaluations, processing speed and attention abilities worsened over time. Utilizing five-factor model of PANSS, within five years, patients' worsening on

positive, negative, emotional distress factors were related to the patients' executive functions deterioration.

In this study it is concluded that, neurocognitive disorders in schizophrenia have a relation with remission state and clinical symptoms; also it is highlighted that neurocognitive disorders should have take place in diagnostic and treatment processes.

Key words: longitudinal study, neurocognitive disorder, schizophrenia, social cognition

Page number: 276

Advisor: Prof. Dr. Köksal Alptekin



1. GİRİŞ VE AMAÇ

1.1. Problemin Tanımı ve Önemi

Şizofrenide görülen bilişsel bozukluklara ilişkin gözlemler oldukça eski bir tarihe dayanmaktadır. Kraepelin (1), ilk olarak 1860 yılında Fransız psikiyatrist Morel tarafından kullanılan bir terim olan “*dementia praecox*” (erken bunama) kavramıyla sınıflandırdığı şizofrenide, bilişsel bozuklukları gözlemlemiş ve hastalığın kronik ve gittikçe kötüleşen bir gidişata sahip olduğuna inanmıştı (2). Nörobilişsel bozukluklar tanı için bağlayıcı olmamalarına rağmen, bu bozuklukların şizofrenideki yerinin tanımlanmasına ve tedavilerine ilişkin gereksinimlerin giderek daha çok kabul gördüğü açıktır (3). Halüsinasyonlar, delüzyonlar ve dezorganize davranış gibi belirtiler hastalığın en göze çarpan belirtileri olsalar da (2); yapılan ilk çalışmalar psikotik belirtilerin şizofreni hastalığının sonlanımı ile anlamlı bir ilişkiye sahip olmadığını ancak belirli bazı nörobilişsel bozuklukların hastaların işlevsellikleri üzerinde bir etkiye sahip olduklarını göstermektedir (4). İlerleyen yıllarda yapılan çalışmalarda, nörobilişsel işlevlerin bileşik (composite) ölçümleriyle işlevsel sonlanım arasında tahmin edilenden daha büyük bir ilişki olduğu bulunmuş ve bu ilişkide öğrenme potansiyeli ve sosyal biliş gibi araçların rol oynayabileceği öngörülmüş (5); özellikle de sosyal bilişin nörobiliş ve işlevsel sonlanım arasında bir aracı olduğu gösterilmiştir (6-9). Şizofrenide bilişsel bozukluklara dair çalışmaların, şizofreninin oldukça fazla çeşitlilikteki özelliklerine ulaşılmasına ve bunların gözden geçirilip anlaşılmasına bir kapı açılmasını sağladığı ve sonuçta bu durumun da karmaşık bir hastalık olan şizofreninin tanımlanması ve tanınması üzerinde bir etkiye sahip olabileceği düşünülmektedir (10). Son zamanlarda, şizofreninin tanı ölçütleri içerisinde bilişsel becerilere ilişkin bir ölçüt dâhil edilmesi önerilmekte, böylelikle de şizofreninin bilişsel işlev bozukluklarına farkındalık kazandırılacağı ve kısa bilişsel değerlendirme yöntemleri kullanılarak yapılacak olağan uygulamaların önünü açacağı belirtilmektedir (11). DSM-5 ve ICD-11’de hastalığın çeşitli boyutlarının içerisinde bilişsel bozuklukların eklenmesi ya da pozitif, negatif ve depresif belirtiler gibi hastalığın temel özelliklerinden biri haline gelmesi için girişimlerin olduğu; bunun sebebinin şizofrenide biliş düzeyinin bilinmesinin klinisyen ve ailelerin hastaların

problemlerinin düzeyini öngörmelerinde ve iş, okul, sosyal işlevsellik ya da rehabilitasyonda başarılı olunmasında yarar sağlaması olduğu bildirilmektedir (10). Zira Alptekin ve ark. yürüttükleri bir çalışmada şizofrenideki bilişsel bozuklukların hastaların özellikle sosyal alandaki yaşam kalitelerine ilişkin algıları üzerinde doğrudan bir etkiye sahip olduğunu ve hastalığın şiddeti ya da ilaç yan etkilerinin ise bir etkisinin olmadığını göstermişlerdir (12). Çeşitli araştırmalarda gösterilen bu bulgular doğrultusunda, özellikle de son yıllarda şizofreninin tedavisinde bilişsel belirtilerin iyileştirilmesine odaklanılmaktadır (2). Amerika Birleşik Devletleri'nde yer alan Ulusal Akıl Sağlığı Enstitüsü (National Institute of Mental Health – NIMH), Şizofrenide Bilişi İyileştirmeye Yönelik Ölçme ve Tedavi Araştırması (Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia – MATRICS)'nı başlatmış ve şizofrenide bilişin iyileştirilmesi için kullanım onayı alabilecek yeni ilaçların değerlendirilmesinde kullanılabilecek yöntemlere karar verilmesi için gerekli çalışmaların yürütülmesini hedeflemiştir (13). Zira şizofrenide hem tedavi hem de psikososyal tedavilere bağlılığı sıklıkla engelleyen içgörü eksikliğini de içerecek şekilde bilişsel bozuklukların etkili bir şekilde tedavisi, yakın zamanın en acil araştırma öncelikleri arasında görülmüştür (14). Ancak, şizofrenide bilişsel bozukluklar belirtilerle beraber var olsalar da, bilişsel bozuklukların etkili bir şekilde tedavisinin olmayışına bağlı olarak, bu alanda ihtiyaçları karşılayacak klinik gereksinimler henüz karşılanamamıştır (15). Bilişsel işlevleri iyileştirmenin ya da bilişsel hasarlanmayı bertaraf etmenin, şizofrenideki daha iyi sonlanım ve iyileşmeye ciddi düzeyde katkı sağlayacağı belirtilmektedir (16).

Şizofreni hastalarının nörobilişsel bozukluklar yaşadıkları ve sağlıklı kişilerden daha düşük performans sergiledikleri, bugüne dek birçok çalışmada gösterilmiştir. Hatta bu çalışmaların dâhil edildiği birçok gözden geçirme ve meta-analiz çalışmasında da, nörobilişsel bozulmanın şizofreninin temel özelliklerinden biri olduğu ortaya konulmuştur (10,16-39). Ancak her ne kadar yüz yıldan daha uzun süredir devam eden araştırmalar, bilişsel bozuklukların şizofreninin temel özelliklerinden biri olduğunu gösterse de, günümüzde bilişsel değerlendirmenin henüz şizofreninin tanı sürecinde işe yarar olmadığı, bunun da nedeninin şizofreninin nöropsikolojik testlerde belirgin bir profilinin tanımlanamaması olduğu belirtilmektedir (40). Bu sebeple, şizofrenide bilişsel bozukluklarla ilgili çalışmalar

günümüzde de popülerliğini korumakta ve hız kesmeden devam etmektedir. Bilişsel bozukluklarla ilgili çalışma alanlarından bir tanesi de, şizofreninin diğer belirtili gruplarıyla yani klinik (pozitif ve negatif) belirtileriyle bilişsel bozukluklar arasındaki ilişkilerin açığa çıkartılmasıdır. Bu alanda yürütölen ilk çalışmalarda amaç, nispeten kalıcı belirtilere sahip şizofreni hastalarında bir grup belirtili ve bilişsel işlevsellik arasındaki ilişkilerin tanımlanması (41); bilişsel işlevsellik ile pozitif ve negatif belirtiler arasındaki ilişkinin araştırılması ve bilişsel işlevsellikteki iyileşmenin belirtilerdeki iyileşme ile ilişkili olup olmadığının ortaya konmasıydı (42). Bu alanda yürütölen çalışmalar dâhil edilerek yapılan meta-analiz çalışmalarına bakıldığında ise sonuçlar şizofreninin özellikle negatif belirtileri ile nörobiliş arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişkiler olduğunu göstermektedir (43-46). Ancak, literatürde yürütölen çalışmaların sonuçlarında bazı tutarsızlıklar olduğu (47), bu sebeple de nörobilişsel ve negatif belirtiler arasındaki ilişkilerin henüz açıklığa kavuşmadığı (47-49), bu tutarsızlıkların negatif ve bilişsel belirtili yapılarını değerlendirmede kullanılan tanım ve araçlardan kaynaklanıyor olabileceği belirtilmektedir (47). Bunun bir sebebinin de, şizofrenide belirtileri değerlendirmede oldukça yaygın bir şekilde kullanılan Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (PANSS)'nin orijinalinde var olan 3 alt ölçekli (pozitif, negatif, genel psikopatoloji) yapısı olabileceği; son yıllarda PANSS ile ilgili yürütölen faktör analizi çalışmalarında ortaya çıkan 5 faktörlü yapıyla birlikte gelen “dezorganize” ve “negatif” gibi faktörlerin orijinal PANSS faktörlerine göre daha sınırlandırılmış bir düzene sahip olmaları sebebiyle de nörobilişle daha farklı ilişkiler ortaya koyabilecekleri ileri sürölmektedir (47).

Son yıllarda, PANSS'ın 5 faktörlü yapısını araştıran çalışma ve gözden geçirme çalışmalarının sayısı artmaktadır. Hatta orijinal PANSS'taki negatif belirtilerin uygun kapsama sahip olmamalarından dolayı, faktör analizi çalışmalarında ortaya çıkan PANSS negatif faktörlerinin kullanımının tercih edilmeye başlandığı da bildirilmektedir (50). Bu nedenle, PANSS'ın farklı araştırmalarda elde edilmiş 5 faktörlü yapıları kullanılarak, nörobilişle bu faktörler arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalar hız kazanmaktadır. Ancak, bu çalışmaların büyük bir çoğunluğunun kesitsel olduğu da görölmektedir. Elbette kesitsel olarak elde edilmiş veriler de, bu ilişkilerin ortaya konulması ve anlaşılmasında değerlidir. Ancak, şizofreni hastalarının bu belirtilerindeki zaman içerisindeki değişimleri ve nörobilişsel işlev performanslarının

zaman içerisindeki değişimleri arasındaki ilişkilerin, aynı hastalarla ortaya çıkartılması, yani boylamsal olarak tespit edilmesi bu ilişkilerin anlaşılmasında daha etkili olacaktır.

1.2. Araştırmanın Amacı

Tez çalışması 2 ayrı çalışma şeklinde yürütülerek 2 ayrı bölümden oluşturuldu:

1- Çalışma 1: Şizofreni Hastalarının Nörobilişsel Test Performanslarındaki Bozulma: Hastaların Sağlıklı Gönüllüler ile ve Remisyon Durumu, Klorapin Kullanımı, Hastalık Başlangıç Yaşı, Tedavi Durumu Grupları Açısından Karşılaştırmaları

2- Çalışma 2: Şizofreni Hastalarının İzlem Değerlendirmeleri

Tezin ilk bölümünde, boylamsal çalışmaya dâhil olması planlanmış hastaların ilk değerlendirmelerinin yapılması, bunun yanı sıra, nörobilişsel performanslarının sağlıklılarla karşılaştırılması ve nörobilişsel bozukluğa sahip olup olmadıklarının ortaya çıkarılması amaçlandı. Ayrıca hasta grubunun kendi içerisinde remisyon durumları, klorapin kullanımları, hastalık başlangıç yaşları ve tedavi durumları gibi alt grupları arasında nörobilişsel olarak farklılıklar olup olmadığının da görülmesi amaçlandı.

Tezin ikinci aşamasında ise, ilk değerlendirmeye alınmış olan hastalardan ulaşılabilen ve ikinci çalışmaya katılmayı kabul edenlerin ilk ve izlem değerlendirmelerindeki nörobilişsel test performansları açısından bir değişiklik olup olmadığının ve zaman içerisinde nörobilişsel test performanslarının hastaların remisyon durumları, beden kütle endeksleri, tedaviye başlamak için geçen süre (tedavisiz geçen psikoz süresi) gibi durumlarıyla ve en önemlisi klinik belirtilerindeki değişimle bir ilişkisinin olup olmadığının ortaya çıkarılması hedeflendi.

1.3. Araştırmanın Hipotezleri

Şizofreni hastalarının nörobilişsel test performanslarının sağlıklı kontrollerle ve hastaların farklı klinik durumları içerisinde birbirleriyle karşılaştırılması amaçlanan tez çalışmasının ilk bölümü için hipotezler şunlardı:

Birinci hipotez: Şizofreni hastalarının nörobilişsel test performansları sağlıklı kontrollere kıyasla daha düşük olacaktır.

İkinci hipotez: Remisyonda olan şizofreni hastalarının nörobilişsel performansları remisyonda olmayanlara kıyasla daha iyi olacak ancak sağlıklı kontrollerle kıyaslandığında nörobilişsel bozulmaları halen sürecektir.

Üçüncü hipotez: Klozapin kullanımı, hastalık başlangıç yaşı, tekli/çoklu antipsikotik kullanımı gibi klinik faktörlerin hastaların nörobilişsel test performansları üzerinde belirgin bir etkisi olmayacaktır.

Şizofreni hastalarının nörobilişsel test performanslarının boylamsal olarak değişim gösterip göstermediğini, hastaların klinik ve demografik özelliklerinin nörobilişsel gidişatı etkileyip etkilemediğini ve nörobilişsel değişimin şizofreni belirtilerindeki değişim ile ilişkili olup olmadığını ortaya çıkarmayı hedefleyen tez çalışmasının ikinci bölümü için hipotezler şunlardır:

Birinci hipotez: Şizofreni hastalarının ilk değerlendirmedeki nörobilişsel ve sosyal bilişsel test performansları ile 4 yıl sonraki izlem performansları arasında anlamlı bir fark olmayacaktır.

İkinci hipotez: Şizofreni hastalarının klinik belirtilerindeki, özellikle de pozitif ve negatif belirtilerindeki, değişim ile nörobilişsel değişimleri arasında ters yönlü bir korelasyon olacaktır.

Üçüncü hipotez: Şizofreni hastalarının zaman içerisindeki farklı remisyon gidişatları, 4 yıl sonraki nörobilişsel test performansları üzerinde fark yaratacak; ilk ve izlem değerlendirmesinde remisyonda olan hastaların nörobilişsel test performansları iyiye giderken, her iki değerlendirmede de remisyonda olmayan hastaların performansları kötüleşecektir.

Dördüncü hipotez: Şizofreni hastalarının beden kütle endeksi değişimleri ile tedavisiz geçen psikoz sürelerinin nörobilişsel gidişatları üzerinde belirgin bir etkisi olmayacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Şizofrenide Nörobilişsel Bozukluklar

Şizofrenide biliş çalışmalarının, hastalığın nöral sistemleri, tedavisi ve seyrinin (prognoz) anlaşılması için önemli katkılar sağladığı, uzun zamandan bu yana da araştırmaların odağında yer aldığı belirtilmektedir (10). Green ve ark. bu zamanın ne kadar uzun olabileceğinin değişkenlik gösterdiğini tartışmışlar ve şizofrenide biliş çalışmalarının tarihinin şu gelişmelerle ilerlemiş olabileceğini ileri sürmüşlerdir (10):

“I. Kraepelin (51) ve Bleuler (52) gibi erken dönem şizofreni araştırmacılarının derinlemesine gözlemleri. II. 2. Dünya Savaşı sonrası başlayan bir akımla deneysel psikolojinin şizofreni çalışmalarına yansımaları (53-55). III. Bilişsel sinirbilim ve nörogörüntüleme yöntemlerinin, şizofrenide beyin işlevselliğini araştırmak için girişimsel olmayan (non-invasive) yollar sağlaması (56-58). IV. Şizofrenide bilişin günlük hayattaki işlevsellik için önemini ortaya konulması (4,5,59). V. Şizofrenide bilişin farmakolojik ve bilişsel iyileştirme tedavilerinin ilgi odağı haline gelmesi (60-63). VI. Son yıllarda gelişen bir dizi yeni kavram ve yöntem.”

Literatürde de, şizofrenide biliş çalışmalarının son 30 yıl içerisinde artış gösterdiği ve bu çalışmaların büyük bir çoğunluğunun şizofreninin bilişsel sinirbiliminin anlaşılmasına dair çerçeveye katkı sağladığı görüşü benimsenmektedir (33). Şizofrenide bilişsel bozuklukları ortaya çıkarmaya çalışan araştırmalarda farklı yöntemlerin kullanıldığı görülmektedir. Örneğin kimi çalışmalarda şizofreni hastalarının test performanslarının sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığı; kimilerinde şizofreninin klinik çalışmalarında kullanılmak üzere bir bilişsel test bataryası oluşturulmaya çalışıldığı; kimi çalışmalarda hastalığın remisyon dönemlerinde nörobilişsel bozulmanın herhangi bir değişime uğrayıp uğramadığının araştırıldığı; bazılarında hastalığın belirtileri üzerinde etkili olan antipsikotik ilaçların nörobiliş üzerinde olumlu ya da olumsuz bir etkisinin olup olmadığına cevap arandığı; diğer bazı çalışmalarda ise hastalığın ilerleyen zamanları içerisinde nörobilişsel bozulmanın ilerleyip ilerlemediği ve hastalığın belirtilerindeki değişimler ile ilişkili olup olmadığının belirlenmeye çalışıldığı görülmektedir. Bu farklı alanlarda bugüne dek

yürütülmüş çalışmalarla ilgili bilgiler aşağıda ayrı başlıklar halinde özetlenmeye çalışılacaktır.

2.1.1. Şizofreni Hastalarının Sağlıklı Kontrollerle Karşılaştırılmasıyla Belirlenen Nörobilişsel Bozuklukları

Şizofreni hastalarının yaşadıkları nörobilişsel bozuklukları göstermek için yürütülen çalışma alanlarından birisini, hastaların test performanslarını sağlıklı kontrollerle kıyaslamak oluşturmaktadır. Bu konudaki çalışmalar, yukarıda da bahsedildiği üzere, oldukça uzun bir tarihe dayanmaktadır ve çalışma sayıları oldukça fazladır. Bu sebeple, özellikle son yıllarda, bu alanda yürütülen çalışmaların bulgularının bir araya getirildiği meta-analiz çalışmaları da artmıştır. Alanda yürütülen bireysel çalışmalardan, bu araştırmanın bulgularının tartışıldığı tartışma kısmında, bu tezin bulgularını destekleyen ya da desteklemeyen bulgular şeklinde bahsedilecektir. Bu nedenle bu başlık altında yalnızca meta-analiz çalışmalarının bulgularından bahsedilerek, hastaların yaşadığı nörobilişsel bozuklukların hangi becerileri içerdiğine ilişkin bir çerçeve oluşturulacaktır.

Yürütülen meta-analiz çalışmalarında şizofreni hastalarının sağlıklı kontrollere kıyasla bellek (18,19,29,34,64); dikkat (18,34); uzamsal beceriler (18); yürütücü işlevler (18,20,22,24,30,32,34); dil (18,34); sözel akıcılık (23,26,30); bilgi işleme (27) ve global bilişsel işlevsellik (34) alanlarında bozukluklara sahip oldukları gösterilmiştir.

Şizofrenide nörobiliş çalışmalarına kıyasla, sosyal biliş çalışmaları daha az gelişim sergilemiştir (65). Şizofrenide sosyal bilişe olan ilginin yeni gelişmeye başladığı ve özellikle son 10-15 yıl içerisinde bu alandaki çalışmaların önemli ölçüde arttığı bildirilmektedir (10). Bu alanda en çok çalışılan sosyal biliş konularından birisinin zihin kuramı (ZK) (Theory of Mind-ToM) ya da diğer adıyla zihinselleştirme olması (10) ve bu çalışmaya dâhil edilen sosyal biliş alanının da ZK olması sebepleriyle burada şizofrenide ZK çalışmalarıyla ilgili meta-analiz çalışmaları gözden geçirildi. Yürütülen çalışmaların sonuçları ise, şizofreni hastalarının sağlıklı kontrollere kıyasla, geniş etki büyüklüğüyle, ZK bozuklukları segilediklerini (66-68)

ve hatta bu bozuklukların, etki büyüklüğü azalmakla birlikte hala anlamı düzeylerde, hastalığın remisyon evresinde de bulunduğunu (66,67) göstermektedir.

Bu meta-analiz çalışmalarının yanı sıra, şizofreninin klinik çalışmalarında kullanılması için güvenilir ve geçerli bir bilişsel test bataryası geliştirme çalışmaları son yıllarda hız kazanmıştır. Yukarıda da bahsedildiği üzere MATRICS çalışma grubu, böylesi bir bataryanın geliştirilebilmesi için, öncelikle şizofrenide başlıca ayırt edilebilir bilişsel bozuklukların tanımlanması gerektiğinden hareketle, faktör analizi çalışmalarına odaklanarak görgül (ampirik) bulguları değerlendirmişler ve şizofrenide bilişsel bozuklukları temsil eden şu 6 temel boyutu belirlemişlerdir (69):

- I. Akıl Yürütme (Reasoning) ve Problem Çözme (Yürütücü İşlevler)
- II. Sözel Öğrenme ve Bellek
- III. Görsel Öğrenme ve Bellek
- IV. İşleyen Bellek
- V. İşleme Hızı
- VI. Dikkat/Uyanıklık (Vijilans)

Yazarlar, bu boyutlara ek olarak, yedinci bir boyut olarak Sosyal Biliş'i de eklemişler, bunun sebebi olarak bu alandaki ilginin son zamanlarda artmasını ve ayrıca bilişsel performans ve işlevsel sonlanım üzerindeki potansiyel bir bilişsel iyileştirici olarak etkisinin araştırılacağı klinik çalışmalar için geçerliliğini öne sürmüşlerdir (69).

2.1.2. Şizofrenide Belirlenen Nörobilişsel Bozuklukların Kavramsal Tanımları

Şizofrenide belirlenmiş olan nörobilişsel bozulma alanlarının kısa kavramsal tanımları ve bu işlevlerin günlük hayattaki örnekleri bu başlık altında sunulacak, hangi nörobilişsel testlerle değerlendirildiği yalnızca nörobilişsel test isimleri verilerek belirtilecek, bu tez çalışması içerisinde bu alanların değerlendirildiği nörobilişsel testlerden daha ayrıntılı bir şekilde YÖNTEM başlığı altında bahsedilecektir.

2.1.2.1 Akıl Yürütme ve Problem Çözme (Yürütücü İşlevler)

Yürütücü işlevler kişinin bağımsız, amaca yönelik, özerk ve kendi kendine hizmet eden davranışları başarılı bir şekilde yürütmesine olanak sağlayan tüm

kapasiteleri içermektedir (70). Yani aslında maksatlı, hedefe yönelik ve problem çözme davranışlarından sorumlu olan birbiriyle ilişkili bir dizi işlevi içeren bir şemsiye terim olarak tanımlanmaktadır (71). Diğer bilişsel işlevlerden sorulan sorular yoluyla farklılaştırılabileceği belirtilmektedir (70): örneğin kişinin bir şeyi nasıl yapacağı ya da yapıp yapmayacağı soruları (Bunu yapacak mısın? Eğer yapacaksan nasıl ve ne zaman?) yürütücü işlevler için sorulabilirken; diğer bilişsel işlevler için sorulan sorular çoğunlukla ne ve ne kadar oldukları şeklindedir (Ne kadar biliyorsun? Ne yapabiliyorsun?). Gioia ve ark. yürütücü işlevleri oluşturan alt alanları şu şekilde belirtmektedirler (71):

- ✓ *“Davranışı başlatma becerisi,*
- ✓ *Rekabet halindeki eylem ya da uyaranların baskılanması (inhibisyonu),*
- ✓ *O andaki görevle alakalı hedeflerin seçimi,*
- ✓ *Karmaşık problemleri çözmek için planlama ve organizasyon yapma,*
- ✓ *Gerektiğinde ise problem çözme stratejilerini esnek bir şekilde değiştirme,*
- ✓ *Davranışı izleme ve değerlendirme.”*

Yürütücü işlevler hasarlandığında, hatta kısmi hasarlanma durumunda dahi, kişilerin öz bakımlarını yeterli düzeyde yapabilme, kazanç ya da fayda sağlayan işleri bağımsız bir şekilde yerine getirebilme, normal sosyal ilişkileri sürdürebilmede sorunlar yaşayabilecekleri ifade edilmektedir (70). Green ve ark. yürütücü işlevlerin gerçek hayattaki bir örneğini sunmuşlar ve “kişinin arabası bozulduğunda, önemli bir toplantıya nasıl gidebileceğini çözmesi” olarak tanımlamışlardır (10).

Yürütücü işlevlerle ve bu işlevleri değerlendirmek için sıklıkla kullanılan ölçüm araçlarıyla (örn., (Wisconsin Kart Eşleme Testi, Stroop Testi, Akıcılık Testleri) ilgili çalışmaların temelinde frontal lob lezyonlarına sahip hastalarla yürütülen çalışmalar olduğu ve bu hastaların davranışlarını düzenlemede belirgin farklılıklar sergiledikleri belirtilmektedir (72).

MATRICES boyutları içerisinde bu işlev alanının, Akıl Yürütme ve Problem Çözme şeklinde isimlendirildiği görülmektedir. Yazarlar bu isimlendirmenin bu alanı işleyen belleğin (working memory) yürütücü süreçlerinden ayırt edebilmek için bir

avantaj olduğunu ileri sürmektedirler (69). Bu tez çalışması içerisinde ise, bu alandan geleneksel ismiyle yani “yürütücü işlevler” olarak bahsedilmesi tercih edildi.

2.1.2.2 Sözel Öğrenme ve Bellek

Bellek, öğrenme, bilgi kaynaklarına isteyerek erişme ve geleceği “hatırlayabilme” (örn., gelecekteki etkinlikleri planlayabilmek ya da gelecekte bize ne olacağını hayal edebilmek için belleği kullanma) gibi beceriler tüm bilişsel işlevlerin temelini oluşturmaktadır ve karakteristik olarak insana özgü bir davranıştır (70). Bellek bilgiyi kodlama (encode) yani bilgiyi depolamak için işleme sürecinden geçirme, depolama (store) yani depolanırken bilgiyi güçlendirme (pekiştirme ya da konsolidasyon) ve geri getirme (retrieve) yani bilgiyi gerektiğinde geri çağırma gibi karmaşık süreçlerden oluşmaktadır (72). Sözel öğrenme ve bellek, dil içeren kelimelerin ya da hikâye gibi diğer soyutlamaların kodlanması, sonradan geri çağırılması (recall) ve tanınmasını (recognition) içerir ve günlük hayata marketten alınacakların listesini hatırlamak ya da birkaç saat önce okunan şeyleri hatırlamak gibi yansımaları vardır (10). Ciddi düzeylerde bellek bozukluğuna sahip kişilerin, içinde bulundukları dünyayla anlamlı bir şekilde bağlantı kurmalarını engelleyerek kişisel sürekliliklerine dair algılarından mahrum bırakmakta ve böylece de onları yardıma muhtaç hale getirmektedir (70).

Sözel öğrenme ve belleği değerlendirmek üzere, kelime listesi hatırlama (semantik olarak ilişkisiz kelimelerin oluşturduğu Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi ya da semantik olarak ilişkili kelimelerin oluşturduğu California Sözel Öğrenme Testi) ya da hikâye hatırlama (Wechsler Bellek Ölçeği-III Mantıksal Bellek alt ölçeği) gibi görevler kullanılmaktadır (72).

MATRICS çalışması içerisinde, sözel ve görsel öğrenme ve bellek alanlarının bir arada olup olmadığı da değerlendirilmiş ve faktör analizi çalışmalarından yola çıkılarak şizofrenide sözel ve görsel öğrenme ve bellek boyutlarının farklı boyutlarda ele alınmasına karar verilmiştir (69).

2.1.2.3 Görsel Öğrenme ve Bellek

Görsel ya da bir diğer deyişle görsel-mekânsal öğrenme ve bellek renk, şekil, hareket ya da konum gibi sözel olmayan bilgilerin kodlanması, sonradan geri çağırılması, tanınmasını içerir ve günlük hayatta kendisini eşyaların nereye konulduğunu hatırlama şeklinde gösterir (10). Bu işlevi değerlendiren testler içerisinde, anlık ya da gecikmeli yüz tanıma ya da çizimleri yeniden çizme (üretme) görevleri kullanılabilmektedir (69).

2.1.2.4 İşleyen Bellek

İşleyen bellek, bilginin kısıtlı kapasitedeki bir depoda, saniyeler ile 1-2 dakika içerisinde tutulması ve bu depodaki bilgi içeriğinde zihinsel işlemler yapılması olarak düşünülmektedir (72). Bir diğer deyişle, bilginin çevrimiçi (online) olarak, saniyeler kadar kısa bir zaman dilimi içerisinde geçici süreyle akılda tutulması ya da hem akılda tutulup hem değiştirilmesini içerir ve günlük hayatta söylenilen bir telefon numarasını akılda tutup numarayı tuşlayabilme becerisi şeklinde kendini gösterir (10). Wechsler Yetişkin Zekâ Ölçeği ve Wechsler Bellek Ölçeği içerisinde yer alan alt testlerden bazıları (Sayı Menzili Testi, Aritmetik, Harf-Rakam Dizileme) ile işleyen bellek değerlendirmesi yapılabilmektedir (69).

2.1.2.5 İşleme Hızı

İşleme hızı, nispeten basit olan, algıya dayalı ve motor görevleri içeren bilişsel işlemleri hızlı ve etkili bir şekilde tamamlayabilme becerisi şeklinde tanımlanmakta ve günlük hayata bir dizi sayıyı saymadan ve hızlı bir şekilde toplayabilme şeklinde yansıdığı belirtilmektedir (10). Sayı/sembol çiftlerini eşleme, hedef sembolleri yerleştirme, bir sayfa üzerinde sayı ya da sayı/harf dizilerini tanımlama ve birleştirme, verilen harflerle başlayan kelimeleri kısa bir zaman süreci içerisinde üretme gibi görevler kullanılarak değerlendirilmektedir (69).

2.1.2.6 Dikkat/Uyanıklık (Vijilans)

Dikkat, basit bilgi kodlama kapasitesini aşan bir dizi çok faktörlü süreci kapsamaktadır (72). Bozulmamış bir dikkat becerisinin, birçok zihinsel aktivite için gerekli bir önkoşul olduğu belirtilmektedir (70). Birçok temel sürecin bir araya gelmesiyle oluşan bir kavram (72) olduğu için, dikkat işlevleri de belli bazı özgül bilişsel aktiviteler izlenerek ölçülebilmektedir (70).

MATRICES boyutlarından biri olan dikkat/uyanıklık ile kastedilen dikkat işlevi, belirli bir uyarana yönelmeyi ve ona odaklanmayı gerektiren, uzun süreler boyunca süregiden konsantrasyonu kapsamakta ve günlük hayat becerileri içerisinde örneğin dikkati bir kitabı okumaya odaklamayı içermektedir (10). Dikkatin bu yönü, Sürekli Performans Testi ya da dikotik dinleme görevleri ile değerlendirilmektedir (69). Ancak, bu tez çalışmasında uygulanan nörobilişsel testler içerisinde dikkat/uyanıklığı değerlendiren bir test bulunmaması nedeniyle, işleyen belleğe daha yakın bir dikkat boyutu oluşturulmuş ve Sayı Menzili Testi'nin, Sürekli Dikkat Testi'nin değişkenleriyle bazı örtüşen noktaları olduğu bildirildiğinden (73), dikkat boyutu içerisinde bu test puanları da dâhil edilmiştir.

2.1.2.7 Sosyal Biliş

Sosyal biliş, adaptif sosyal etkileşimde bilgiyi algılama, yorumlama ve işleme için gerekli zihinsel işlemleri ifade eden oldukça geniş kapsamlı bir kavramı ifade etmektedir (10). Bir diğer deyişle, sosyal bilişsel süreçler, diğer insanların inançları ve niyetleri ile ilgili nasıl çıkarımlar yaptığımız ve bu çıkarımları yaparak sosyal durumlardaki etkenleri nasıl tarttığımızdır (74). Sosyal biliş de, bilişin diğer yönleri gibi, çok yönlü bir kavramdır ve birçok alt alan ve süreci kapsamaktadır (68). Şizofrenide çalışılan sosyal biliş alanlarına bakıldığında bu alanların yüzdeki duyguyu algılama, duygusal prozodiyi tanıma, ZK ve atıf yanlılığı (attribution bias) olduğu (65), en çok çalışılanlarının ise duygu işleme ve zihinselleştirme olduğu (10) belirtilmektedir.

Zihinselleştirme içten, diğerlerinin kinayeli ya da kandıran olup olmadığını anlamak da dâhil olmak üzere, onların niyet, eğilim, duygu ve inançlarını çıkarsama

becerisidir ve günlük hayattaki yansıması bir sohbet esnasında diğer kişinin perspektifini alabilmek şeklinde kendini göstermektedir (10). Bu alanda yürütülen çalışmalarda en yaygın kullanılan zihinselleştirme görevleri yanlış-inanç (birinci ve ikinci derece), ima (hinting) ve gözler (örn., Gözlerden Zihin Okuma Testi) görevleridir (67).

2.1.3. Şizofreni Hastalarının Semptomatik Remisyondaki Nörobilişsel Durumları

Şizofreni hastalarının yaşadıkları nörobilişsel bozuklukları araştırmak amacıyla yürütülen çalışma alanlarından bir diğeri ise, hastaların farklı semptomatik remisyon dönemlerindeki nörobilişsel performanslarını hem farklı remisyon durumundaki (remisyonda ya da remisyonda olmayan) hastaların birbirleriyle karşılaştırılması hem de remisyondaki hastaların sağlıklı kontrollerle kıyaslanması oluşturmaktadır. Ancak, bu alanda yapılan çalışmaların henüz yetersiz olduğu ve şizofreninin temel bir özelliği olan nörobilişsel bozuklukların henüz remisyon tanımlaması kapsamına dâhil edilmediği de ifade edilmektedir (75).

Bugüne dek yürütülmüş çalışmalar incelendiğinde, remisyonda olan ve olmayan hastaların nörobilişsel performansları açısından birbirleriyle karşılaştırıldıkları çalışmalarda bazı çelişkili sonuçlar elde edildiği görülmektedir. Çalışmaların bir kısmında, remisyonda olan hastaların sözel akıcılık (76-78), yürütücü işlevler (75,76,78,79), sözel öğrenme ve bellek (79), dikkat/uyanıklık (79), işleyen bellek (78,79), görsel bellek (80) gibi nörobilişsel alanları değerlendiren testlerde remisyonda olmayan hastalardan daha iyi performans sergiledikleri çalışmalar mevcuttur. Ancak bazı diğer çalışmalarda ise yürütücü işlevler (77,81-83), sözel öğrenme ve bellek (76-78,82), işleyen bellek (77), görsel bellek (77,78), işleme hızı (82), sözel akıcılık (84) açısından remisyonda olan ve olmayan hastalar arasında anlamlı farklılık bulamayan ve her iki grubun da benzer performans gösterdikleri çalışmalara da rastlanmaktadır.

Diğer bazı çalışmalarda ise, remisyonda olan hastalar sağlıklı kontrollerle karşılaştırılmış ve remisyonda olan hastaların sözel akıcılık (77,83,85), yürütücü işlevler (77,83,85-90), sözel öğrenme ve bellek (76,77,83,87,89), işleyen bellek (77,83,89), görsel bellek (77,86,87,89), dikkat/uyanıklık (89) ve işleme hızı (89)

gibi nörobilişsel alanlarda sağlıklı kontrollerden daha düşük performans gösterdikleri bulunmuştur.

Görüldüğü üzere, bu alandaki çalışmalar son yıllarda artış göstermeye başlamıştır. Bu çalışmalar ayrıntılı bir şekilde incelendiğinde ise, semptomatik remisyona ölçütlerinin farklılık gösterebildiği, kesitsel çalışmalar olduğu, aynı nörobilişsel alanı değerlendirmek için birbirinden farklı testler ve görevler kullanıldığı göze çarpmaktadır. Bu sebeplerle, bulguların genellenmesinin zor olabileceği düşünülmektedir. Alanda yürütülecek özellikle boylamsal çalışmaların daha da artmasıyla ve hatta bu çalışmaların dâhil edildiği meta-analizlerin yürütülmesi sonucunda şizofreninin farklı remisyona durumlarındaki nörobilişsel performanslarına ilişkin daha net bulgulara ulaşılabilecektir.

2.1.4. Şizofreni Hastaların Nörobilişsel Durumlarıyla İlişkilendirilen Diğer Etkiler

Şizofreni hastalarının yaşadıkları nörobilişsel bozuklukları daha iyi anlayabilmek amacıyla, hastaların sahip oldukları farklı klinik değişkenlerin bir etkisinin olup olmadığı da araştırılmaktadır.

Bu değişkenlerden biri de, şizofreni hastalarının kullandığı antipsikotik ilaçlardan birisi olan klozapindir. Klozapinin, ciddi yan etkileri olmakla birlikte, pozitif ve negatif belirtiler için oldukça etkili olduğu bildirilmekte ve bilişsel performans üzerinde de bir etkiye sahip olabileceği düşünülmektedir (91) bu alanda çalışmalar yürütülmektedir. Klozapinin bellek performansı üzerindeki etkisi ile ilgili yürütülen ilk çalışmalarda, anlık bellek performansı üzerinde bir iyileşmeye yol açtığını (92,93) ya da herhangi bir iyileşme sağlamadığını (94) gösteren çalışmalar mevcuttur. Son yıllarda yapılmış ve 44 çalışmanın dâhil edildiği bir meta-analiz çalışmasında, klozapin kullanımının sözel akıcılığı ciddi düzeyde geliştirdiği, ancak gecikmeli bellek üzerinde her ne kadar bir iyileşmeye yol açsa da, bu iyileşmenin diğer ilaç gruplarında gözlenenden belirgin düzeyde daha düşük olduğu belirlenmiştir (95). Benzer bir sonuç, 35 randomize klinik çalışmanın dâhil edildiği bir başka meta-analiz çalışmasında da bildirilmiş, klozapinin sözel akıcılık üzerinde pozitif bir etkisi olduğu bulunmuş ancak çalışmada ilaç dozajlarının özgün etkilerinin bireysel olarak

hastalardaki etkisine dair yorumların yapılamayacağı belirtilmiştir (96). Daha yakın bir zamanda yürütülen bir kesitsel çalışmada, her ne kadar klozapin klinik belirtileri azaltsa da, şizofreninin daha ileriki aşamalarında başlandıysa, bilişsel performansa yararının diğer antipsikotiklerden daha iyi olmayabileceği tartışılmıştır (91). 9 çalışmanın dâhil edildiği bir başka meta-analiz çalışmasında ise, klozapinin psikososyal işlevsellik üzerindeki etkisi araştırılmış ve sonuç olarak, psikososyal iyileşmeye sağladığı katkının diğer antipsikotiklerden daha üstün olmadığı belirlenmiştir (97). Ancak Olagunju ve ark., klozapinle birlikte psikososyal terapilerin bir arada sunulmasının daha iyi sonlanım sağlayabileceğini, ayrıca hastalığın ciddiyeti, yasadışı madde kullanımı, ekstrapiramidal yan etkiler, cinsiyet ve biliş gibi etmenlerin de bu süreçten daha iyi fayda sağlayabilecek hastaların yordanmasında işe yarayabileceğini tartışmışlardır (97).

Literatürde, şizofreni hastalarının nörobilişsel işlevleri üzerinde etkisi olabileceği düşünülen bir diğer etken ise çoklu antipsikotik kullanımı olarak düşünülmektedir. Çoklu antipsikotik tedavisi (antipsychotic polypharmacy), bir hasta için birden fazla antipsikotiğin aynı anda reçete edilmesini ifade etmektedir (98). Bu kullanım şeklinin hastaların nörobilişsel bozulmalarına katkı sağlayabileceğinden hareketle yürütülmüş çalışmalarda, çoklu antipsikotik tedavisinin nörobilişsel bozukluklarla ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır (99-102). Ancak bu çalışmaların bir kısmında tedavinin süresi ya da ilaçların dozaj bilgilerinin alınmaması (99) ya da tekli ya da çoklu antipsikotik kullanan hasta gruplarının klinik belirti şiddeti ve ilaç dozajlarının birbirinden farklı olması (102) gibi kısıtlılıklar bildirilmiştir. Élie ve ark. ise, çoklu antipsikotik tedavisi ve bilişsel bozulma arasındaki ilişkinin, yüksek dozlarda ilaç kullanımı ve buna ek olarak da yer alabilen birden fazla antipsikotiğin bir arada kullanımının olası risk etmenleri olabileceğini ve ortaya çıkan bu ilişkinin bu şekilde açıklanabileceğini tartışmışlardır (101). Zira hastalık süresi, hastalık başlangıç yaşı ve tedavi süresi gibi değişkenler açısından bir farklılık bulunmayan gruplarda yapılan bir çalışmada, çoklu antipsikotik tedavisinin bilişsel bozulma üzerinde bir etkiye sahip olmadığı da bildirilmiştir (103).

Literatürde antipsikotik ilaçların nörobilişsel bozulma üzerindeki etkisini inceleyen bu çalışmalara bakıldığında, ilaç kullanımının nörobilişsel performans

üzerindeki etkisine katkı sağlayabilecek birçok karıştırıcı değişken olduğu görülmektedir.

Şizofreni hastalarının nörobilişsel işlevleri üzerinde etkisi olabileceği düşünülen ve çalışılan bir başka etken hastalık başlangıç yaşıdır. Şizofrenide hastalık başlangıç yaşının, hastalığın çeşitliliğine dair bir görünüm olduğu ileri sürülmektedir (104). Şizofreninin 12 yaş ve öncesi başlangıcının nadir görüldüğü; 13 ve 17 yaş arasında ise hastalık başlangıcının artış gösterdiği dile getirilmektedir (105). Bir başka kaynakta ise, ergenlik için bir sınır konulmaması da, en erken 8 ya da 9 yaşta başlayıp, 16 ya da 17 yaşta son bulan süreç olarak tanımlanmış ve bu dönemden önce başlayan şizofreni çok erken başlangıçlı şizofreni olarak isimlendirilmiştir (106). 15 yaşından önce başlayan şizofreni ile ilgili boylamsal gidişi karşılaştırabilecek çalışmaların oldukça az olduğu çünkü erken başlangıçlı şizofreninin yaygınlığının düşük olduğu bildirilmiştir (107). Hem kısa süreli hem de uzun süreli izlem çalışmalarında, erken başlangıçlı şizofrenide hastalık sonlanımının kötü olduğu bildirilmektedir (106,107). Şizofrenide hastalık başlangıç yaşı ve bilişsel süreçler arasındaki ilişkiyi ortaya koymak üzere yapılmış ve 109 çalışmanın dâhil edildiği bir meta-analiz çalışmasında, bazı çalışmalarda erken başlangıç yaşı ile daha ciddi bilişsel bozukluklar arasında ilişki olduğu bildirilirken, bazılarında erken başlangıçlı ve geç başlangıçlı hastalar arasında bir fark bulunmadığının bildirildiği yani aslında hastalık başlangıç yaşı ile ilişkili olabilecek bilişsel bozuklukların doğasının farklı çalışmalarda değişkenlik gösterdiği bildirilmiştir (104). Bahsi geçen meta-analiz çalışmasına erken başlangıçlı (başlangıç yaşı en fazla 19) ile geç başlangıçlı (başlangıç yaşı en düşük 40) şizofreni hastalarının yer aldığı çalışmalar dâhil edilmiş; analizin sonucunda erken başlangıçlı şizofreni hastalarının daha ciddi bilişsel bozukluklara sahip oldukları; geç başlangıçlı şizofreni hastalarının ise nispeten korunmuş bilişsel işlevlere sahip oldukları ileri sürülmüştür (104).

2.1.5. Şizofreni Hastalarının Nörobilişsel Bozukluklarının Boylamsal Gidişatı

Şizofreni hastalarının sağlıklı kontrollere kıyasla yaşadıkları bilişsel bozulmaları gösteren kesitsel çalışmaların yanı sıra, aynı hasta grubunun zaman içerisindeki nörobilişsel profilinin değişimini görebilmek amacıyla boylamsal

çalışmalar da yürütülmektedir. Bu konudaki çalışmalar da, kesitsel çalışmalarda olduğu gibi, sayıca oldukça fazladır. Bu nedenle, bu alanda yapılmış çalışmalarla da ilgili meta-analiz çalışmaları bulunmaktadır. Bu başlık altında yine bu meta-analiz çalışmalarının bulgularından bahsedilecek, bireysel olarak çalışma bulgularına ise tartışma bölümünde değinilecektir.

Şizofreni hastalarında bilişsel bozukluklarla ilgili ilk çalışmalarda, bilişsel bozuklukların zaman içerisinde daha kötüye gittiği belirtilmekteydi (108,109). Ancak ilerleyen yıllarda özellikle, bu alanda yürütülen çalışmaların ilerlemesi ve gözden geçirilmesiyle bilişsel işlevlerin kötüleşmediği ve durağan kaldığı bildirilmiştir (31,110-112). Hastalığın seyri boyunca bilişsel işlevlerin de seyrinin nasıl olduğunun ortaya çıkartılmasının bazı açılardan önem taşıdığı ileri sürülmektedir (112):

“(I) Hastalığın nörodejeneratif ve ilerleyen bir hastalık mı yoksa gelişimsel bir bozukluktan kaynaklanan durağan bir bozukluk mu olduğu tartışmasının çözülmesine sağlayacağı katkı. (II) Şizofreniye yatkınlıkta yer alan genetik etkenlerin tanımlanması için potansiyel bir endofenotip olup olmadığının belirlenmesine sağlayacağı katkı. Zira iyi bir endofenotip olarak değerlendirilebilmesi için zaman içerisinde durağan kalması gerekmektedir. (III) Şizofrenide ilaç tedavisi ya da bilişsel iyileştirme (rehabilitasyon) programları yoluyla düzelemeyecek bilişsel bozuklukların ve ayrıca bu süreçteki değişimin gözlenebilmesi için değişime duyarlı test ve değişkenlerin belirlenmesine sağlayacağı katkı.”

Rund, izlem süresi en az 1 yıl olan 15 çalışmayı gözden geçirmiş, sonuç olarak şizofreninin başlangıcından sonra bilişsel bozuklukların uzun dönemler boyu nispeten durağan kaldığını, bilişsel işlevlerdeki bir düşüş için bir bulgu olmadığını ve bunun da şizofreninin dejeneratif bir süreç olmadığını gösterdiğini belirtmiştir (110).

Kurtz, izlem aralıkları 1-10 yıl arasında değişen 10 çalışmayı gözden geçirmiş ve hastaların çalışmalarda kullanılan nörobilişsel ölçümlerin çok büyük bir çoğunluğundaki performanslarının zaman içerisinde herhangi bir kötüye gidiş göstermediğini sonucuna ulaşmıştır (111).

Bu iki çalışma dışında, şizofreni hastalarının kullandıkları ilaçların bilişsel işlevleri üzerine etkilerini araştıran çalışmaların meta-analizlerinde de hastaların birçok bilişsel alanda ilerleyen bir bozulma göstermedikleri bulunmuştur (63,95,113).

Szöke ve ark., izlem aralıklarının ortalaması 12 ay olan 53 çalışmaya dair meta-analizlerinde, şizofreni hastalarının zaman içerisinde bir bilişsel bozulma göstermediklerini hatta sözel akıcılık dışındaki tüm bilişsel işlevlerde iyileşme sergilediklerini ancak bu iyileşmenin olası nedeninin tekrar etkisi (practice effect) olabileceğini belirtmişlerdir (112).

Irani ve ark., izlem aralıkları 1-6 yıl olan, 65 yaş ve üstü şizofreni hastaların dâhil edildiği 14 çalışmanın meta-analizinde, yaşlı şizofreni hastalarında da bilişsel performans değişimlerinin gözlenmediğini bildirmişlerdir (31).

Boylamsal çalışmalarda ayrıca hastaların remisyon durumları, beden kütle endeksleri ve tedavi modalitelerinde zaman içerisinde ortaya çıkan değişimler ile hastalık belirtileri başladıktan sonra tedavisiz geçen psikoz sürelerinin (TGPS) (duration of untreated psychosis – DUP) nörobilişsel performansları üzerindeki etkilerinin de araştırıldığı görülmektedir.

Kesitsel çalışmalarda remisyon ve nörobiliş ilişkisi sıklıkla çalışılsa ve belirli ilişkiler ortaya konulsa da, kesitsel yöntemler kullanılarak elde edilen remisyon tanımlarında zaman bileşeni dikkate alınmamaktadır (114). Bu sebeple bu ilişkiler boylamsal çalışmalarda da araştırılmaktadır. Remisyonda olan hastaların nörobiliş (115), işleme hızı (114,116), dikkat (114,117) ve sosyal biliş (118) gibi işlevlerde hem ilk izlemde hem de ilerleyen izlem/izlemlerde remisyon olmayanlara kıyasla daha iyi performans gösterdiklerini bildiren çalışmalar mevcuttur.

Literatürde metabolik sendromun şizofrenide nörobilişsel süreçlerle ilişkisini ortaya koymaya çalışan araştırmalar da mevcuttur. Metabolik sendrom, birbirleri ile ilişkili kardiyovasküler risk faktörü anomalilerinden en az üç tanesinin varlığı ile tanımlanmaktadır ve bu anomalilerden bir tanesi de abdominal obezitedir (119). Literatürde bu iki ayrı alandaki kesitsel çalışmalarda çelişkili sonuçlara ulaşıldığı görülmektedir. Bazı araştırmalar beden kütle endeksi ya da abdominal obezite ile bilişsel süreçler arasında bir ilişki olduğunu bulurken (120-125), bazı araştırmalarda herhangi bir ilişki bulunmadığı bildirilmiştir (126-129). Abdominal obezite ve beden kütle endeksinin metabolik sendromun bir bileşeni olarak alındığı, kesitsel çalışmalara dair bir sistematik gözden geçirme ve meta-analiz çalışmasında ise, metabolik sendromun tek tek bileşenlerinin şizofrenideki bilişsel süreçler üzerine etkisini inceleyen çalışmalarda abdominal obezitenin en önemli yordayıcılardan biri olduğu

bildirilmiştir (130). Ancak, yakın tarihte yapılmış olan bir kesitsel çalışmada ise, yine beden kütle endeksi ile nörobilişsel süreçler arasında bir ilişki bildirilmiş ancak araştırmada beden kütle endeksinde cinsiyet farklılıkları bulunduğu ve bahsedilen ilişkinin çoğunlukla erkek hastalarda bulunuyor olabileceği ileri sürülmüştür (131). Literatürde beden kütle endeksi ile nörobilişsel işlevler arasındaki ilişkiyi araştırmaya yönelik az sayıda boylamsal çalışma da mevcuttur ancak bu çalışmalardaki sonuçların da çelişkili olduğu dikkat çekmektedir. Şizofreni hastalarında beden kütle endeksi ile bilişsel işlevler arasında ilişki olmadığını bulan (132), pozitif yönde bir ilişki bildiren (133) ya da negatif yönde bir ilişki bulan (134) çalışmalara rastlanılmaktadır. Bu çalışmalarda karıştırıcı olabilecek bazı faktörler bildirilmiştir. Örneğin, Chen ve ark.'nın çalışmasında örneklemeler arasındaki farklılığın ve araştırma dizaynının bu farklılığın oluşmasında bir rolü olabileceği tartışılmıştır (132). Luckhoff ve ark. ise, örneklemelerinde madde kullanan hastaların olması nedeniyle madde kullanımının kilo alımındaki karıştırıcı etkisinden bahsetmişlerdir (133). Storch Jakobsen ve ark. da, sağlıklı olmayan yaşam tarzı ile ilişkili birçok klinik ve psikososyal etken olabileceğini bulmuşlar ve bunlardan en belirgin olanının negatif belirtiler olduğunu belirtmişlerdir (134).

Tedavi modalitesinin (tekli ya da çoklu antipsikotik tedavisi) nörobiliş üzerindeki etkisinin kesitsel çalışmalarda elde edilmiş sonuçlarından yukarıda bahsedilmişti. Literatürde ayrıca, tedavi modalitesindeki değişimin (örn., çoklu antipsikotik tedavisinden tekliye geçmek) nörobiliş üzerindeki etkisi de boylamsal olarak çalışılmıştır. Bu çalışmalara dair yürütülmüş 35 randomize klinik çalışmanın dâhil edildiği bir meta-analizde, çalışma örnekleminin küçük ve birincil tedavi olarak klozapinin seçilmiş olduğu belirtilse de, tekli ve çoklu antipsikotik tedavisi alan hastaların bilişsel performansları üzerinde bir farklılık bulunmadığı ileri sürülmüştür (96). Benzer şekilde, 6 randomize kontrollü çalışmanın dâhil edildiği bir başka meta-analiz çalışmasında, çoklu antipsikotik tedavisine devam eden ve tekli antipsikotik tedavisine geçen şizofreni hastalarının nörobilişsel açıdan birbirlerinden farklılaşmadıkları bulunmuştur (135).

Literatürdeki boylamsal çalışmalarda dikkat çeken bir diğer alan ise, şizofreni belirtileri başladıktan sonra TGPS ile nörobilişsel işlevler arasındaki ilişkidir. Literatürdeki çalışmalar incelendiğinde, ulaşılabilen tüm çalışmaların ilk epizot

şizofreni hastalarında yürütölmüş olduğu dikkat çekmektedir. Literatürde ilk epizot şizofreni hastaları ile yapılmış olan kesitsel çalışmaların bir gözden geçirme ve meta-analiz çalışmasında, TGPS'nin ilk değerdendirmedeki nörobilişsel işlevsellik ile ilişkili olmadığı bildirilmiş; yazarlar literatür çerçevesinde şizofrenideki bilişsel gerilemenin diğerd klinik belirtilerden önce ortaya çıkmış olabileceğini ve bu nedenle TGPS ile nörobilişsel işlevsellik arasında bir ilişki bulamamış olabileceklerini tartışmışlardır (136). Yine, ilk epizot psikoz hastaları ile yapılmış kesitsel çalışmaların bir başkad meta-analizinde ise, planlama/problem çözme becerisi ile TGPS arasında küçük ama anlamlı bir ilişki dışında, diğerd bilişsel işlevlerle bir ilişki bulunamadığı dile getirilmiş; araştırmanın yazarları bulunan ilişkiye dair açıklamanın ise psikozun nörogelişimsel modeli ile yapılabileceğini ve ilk epizot psikozdan önceki yıllarda üst düzey yürütücü işlevlerin kazanımındaki bozukluğa bağı olabileceğini ileri sürmüşlerdir (137). İlk epizot şizofreni hastalarında TGPS ile nörobilişsel süreçler arasında bir ilişki olduğunu bildiren (138-140) ve olmadığını gösteren (115,141-145) boylamsal çalışmalar da mevcuttur. Bazı çalışmalarda ise, TGPS ve bilişsel süreçler arasında ilk değerdendirmede bir ilişki bulunmakla birlikte, boylamsal değışim puanları üzerinde TGPS'nin bir etkisinin olmadığı bildirilmiştir (146). Ancak, bu çelişkili bulguların sebebinin izlem sürelerinin çoğunlukla kısa olması olabileceğı, kısa süreli çalışma aralıklarının TGPS'nin bilişsel işlevler üzerindeki etkisini tespit etmekte başarısız olabileceğı ve bu ilişkinin uzun süreli izlemlerde daha açık hale gelebileceğı ileri sürölmektedir (139). Sonuç olarak, TGPS'nin uzunluk olarak aylar hatta yılları bulabildiğı, bu sürenin uzun olmasının hastalığın ciddiyeti ile ilişkili olabileceğı ve birçok çalışmada TGPS ile olumlu sonlanım arasında negatif bir ilişkinin bildirildiğı de belirtilmektedir (147).

2.1.6. Şizofrenide Nörobilişsel Bozuklukların Şizofreni Belirtileriyle İlişkisi

Frith, şizofreni belirtilerinin temelini oluşturan beyin işlev bozukluklarının yapısı hakkında ipuçları sağılayan gözlem ve deneyimlerle ilgili bilgi birikimi oluşturmaının nöropsikologlar için oldukça zorlayıcı olduğunu belirtmekte ve iki temel yaklaşımdan bahsetmektedir (148): (I) Tanımlayıcı yaklaşım, şizofreni tanısı ile ilişkili zihinsel hasarın kendine özgü bir yapısı olup olmadığı sorusundan yola çıkar. (II)

Mekanik yaklaşım ise, hangi psikolojik süreçlerin şizofreniye özgü belirtilere neden olduğu ve bu süreçlerin normal beyin işlevleri ile nasıl ilişkili olduğu sorusunu sorar. Bu yaklaşımlara paralel şekilde, literatürde şizofreni hastalarının içerisinde bir alt grup olabileceğinin belirtildiği, bu alt grupların belirli özellikteki belirtilerle tanımlanabileceği fikrinden hareketle de belirti boyutlarıyla bilişsel işlevsellik arasında ilişki kurma üzerine yürütülen çalışmalar olduğu ifade edilmektedir (43). Ancak, bu çalışmaların büyük bölümünün kesitsel olduğu, bu çalışmaların aynı bireylerin hastalığın gidişatındaki farklı zamanlarında karşılaştırılmasına olanak vermemesi nedeniyle de bu durumun şizofreninin dejeneratif bir hastalık olup olmadığının değerlendirilmesine engel olduğu belirtilmektedir (149). Şizofreni spektrum bozukluklarında bilişin boylamsal olarak araştırıldığı çalışmalar, bilişsel işlevlerdeki değişim ile belirtilerdeki değişim arasındaki ilişkilerin araştırılmasına olanak sağlamaktadır (150).

Literatürde nörobilişsel işlev bozuklukları ile şizofreni belirti kümeleri arasındaki ilişkileri araştıran kesitsel çalışmalarla ilgili yürütülmüş gözden geçirme ve meta-analiz çalışmalarında bazı karmaşık sonuçlara ulaşıldığı görülmektedir.

Bir gözden geçirme çalışmasında Frith, zekâ ve sözel akıcılık gibi alanlardaki düşüşün dezorganize davranışlar ve negatif özelliklerle ilişkili olduğunu bildirirse de bulunan bu ilişkilerin çok güçlü olmadığını belirtmektedir (148). Yürütücü işlevleri değerlendiren test performansları ile şizofreni belirtileri arasındaki ilişkileri ortaya koymayı amaçlayan bir meta-analiz çalışmasında, negatif ve dezorganizasyon belirtileri ile bu testlerdeki düşük performansın ilişkili olduğu ancak gerçekliği değerlendirme bozukluğu belirtileri ile bu test performansları arasında herhangi bir ilişki saptanamadığı ifade edilmiştir (43). Şizofreni, şizoaffektif bozukluk ve affektif psikozdaki bilişsel işlevselliği araştıran kesitsel çalışmaların bir meta-analizinde Bora ve ark., bu üç grup arasında bilişsel alanlarda en düşük performansı şizofreni hastalarının sergilediğini ve negatif belirtileri daha fazla olan şizofreni hastaları analize dâhil edildiğinde ise gruplar arasındaki farkın daha da arttığını belirtmişlerdir (151). MATRICS boyutlarının (işleme hızı, işleyen bellek, sözel öğrenme, dikkat/uyanıklık, görsel öğrenme, soyutlama ve problem çözme) tek bir boyut olarak nörobiliş adı altında ele alındığı bir meta-analiz çalışmasında ise, negatif belirtilerin nörobilişsel işlevsellik ile ilişkili olduğu ancak gerçekliği değerlendirme

bozukluğunun herhangi bir ilişkisinin saptanamadığı ileri sürülmüştür (152). Bir başka meta-analizde, bahsedilen MATRICS boyutları ayrı ayrı ele alındığında ise, dikkat ve akıl yürütme ve problem çözme bozukluklarıyla gerçeği değerlendirme bozukluğu arasında bir ilişki saptanmıştır (46). Bir diğer meta-analiz çalışmasında ise, yürütücü işlevlerin yalnızca negatif ve dezorganizasyon belirtileriyle ilişkili olduğu belirtilmiştir (44). Bir sistematik gözden geçirme çalışmasında, negatif ve dezorganizasyon belirtilerinin zekâ, akıl yürütme ve problem çözme, işleme hızı, dikkat/uyanıklık, sözel öğrenme ve bellek, görsel öğrenme ve bellek ile ilişkileri ortaya konmuştur (45). Ancak bu çalışmalarda dile getirilen bir önemli nokta da, bu çalışmaların kesitsel olarak yapılmış olması ve bu durumda değişkenlerin neden ya da etki olarak belirtilebilmesinin yani neden-sonuç ilişkisi kurulabilmesinin kesin olarak mümkün olmayacağıdır (46,152).

Literatürde, zaman içerisinde belirtilerdeki değişimler ile nörobilişsel işlevlerdeki değişimler arasındaki ilişkiyi ortaya koymaya çalışan boylamsal izlem çalışmalarına da rastlanmaktadır. Ancak bu çalışmalarda da tutarlı bulgular olmadığı görülmektedir.

Pozitif belirtilerdeki azalma ile nörobilişsel alanlardaki iyileşme arasında bir ilişki (42,153), negatif belirtilerdeki azalma ile nörobilişsel alanlardaki iyileşme arasında bir ilişki (149,150,154-157) ya da genel semptomatolojideki azalma ile nörobilişsel alanlardaki iyileşme arasında bir ilişki olduğunu bildiren (31) ya da bu alanlardaki değişimler arasında herhangi bir ilişki olmadığını gösteren (158-161) çalışmalar mevcuttur. Ancak, bu çalışmalar yakından incelendiğinde, hem nörobilişsel işlev alanlarını değerlendiren görev ya da testler ile belirtileri değerlendiren ölçeklerin birbirinden farklılığı, hem de hasta sayılarının, hastaların klinik özelliklerinin ve izlem sürelerinin çeşitliliği göze çarpmaktadır. Örneğin, hasta klinik çeşitlilikleri açısından bakıldığında çalışmaların büyük çoğunluğunda ilk epizot hastaları (149,150,153,155,157) ile kronik şizofreni hastaları (42,149,156,160,161) yer alırken; az sayıda çalışmada şizofreni ve şizoaffectif bozukluk bir arada çalışmaya dâhil edilmiş (158,159); bazı çalışmalarda ise 65 yaş üstü şizofreni hastaları (31,154) alınmıştır.

Bu tutarsız bulguların bir sebebinin de, Problemin Tanımı ve Önemi başlığı altında da bahsedildiği üzere, belirtileri değerlendirmek üzere kullanılan PANSS'in

geleneksel 3 faktörlü yapısı olabileceği ve son yıllarda yapılan faktör analizi çalışmalarıyla ortaya çıkan 5 faktörlü yapının kullanılmasıyla bu faktörler ile nörobiliş arasında daha farklı ilişkiler saptanabileceği ileri sürülmektedir (47). Zira literatürde yer alan PANSS faktör analizi araştırmalarıyla yapılmış bir gözden geçirme çalışmasında, 5 faktörlü yapının orijinal 3 faktörlü yapıya kıyasla daha geçerli bir madde dağılımı sunduğu ifade edilmektedir (162).

Şizofrenide nörobilişsel bozuklukları ortaya çıkarmak üzere, farklı yöntemlerle yürütülmüş çalışmalara dair genel bilgiler yukarıda özetlenmeye çalışıldı. Her ne kadar uzun yıllardır bu alanda çalışmalar yürütülse de, literatür taraması sonrasında araştırma bulguları arasında tutarsızlıklar olduğu görüldü. Araştırmalarda, şizofrenideki nörobilişsel bozukluklarla ilgili çoğunlukla tek bir alana odaklanması (örn., remisyonda nörobiliş ya da antipsikotik ilaçların nörobiliş üzerine etkileri gibi); boylamsal çalışmaların kesitsel olanlara kıyasla nispeten sayıca daha az olması; nörobilişsel bozukluklar ile belirtiler arasındaki ilişkilere yönelik kesitsel çalışmalar olsa da, aynı hastalarla yürütülen izlem çalışmalarının da az olması ve özellikle son yıllarda önem kazanan beş faktörlü belirti değerlendirme yöntemleriyle yürütülen çalışmaların daha da kısıtlı sayıda olması gibi çok çeşitli nedenlerle şizofrenide nörobilişsel bozuklukları her yönüyle araştırabilmek için hem kesitsel hem de boylamsal bir çalışma yürütülmesine karar verildi. Bu çalışmada elde edilecek bulguların, şizofreninin temel özelliklerinden biri olarak kabul edilen nörobilişsel bozuklukların doğasının daha net bir şekilde anlaşılabilmesine katkı sağlaması hedeflendi.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.A. Çalışma 1- Şizofreni Hastalarının Nörobilişsel Test Performanslarındaki Bozulma: Hastaların Sağlıklı Gönüllüler ile ve Remisyon Durumu, Klorazepin Kullanımı, Hastalık Başlangıç Yaşı, Tedavi Durumu Grupları Açısından Karşılaştırmaları

3.A.1. Araştırmanın Tipi

İlk çalışma kesitsel (cross-sectional) ve olgu-kontrol araştırması niteliğindedir.

3.A.2. Araştırmanın Yeri ve Zamanı

Çalışma Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı'nda ve Dokuz Eylül Üniversitesi Sinirbilimler Anabilim Dalı'nda yürütüldü. Çalışmaya dâhil edilen sağlıklı gönüllüler ve şizofreni hastalarının nörobilişsel değerlendirmeleri Ocak 2007 - Kasım 2014 tarihleri arasında yapıldı.

3.A.3. Araştırmanın Evreni ve Örneklemi

Çalışmaya Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı Şizofreni ve Diğer Psikotik Bozukluklar Polikliniği'ne başvuran, DSM-4 tanı ölçütlerine göre şizofreni tanısı almış 135 hasta alındı. Elli bir kişilik sağlıklı kontrol grubu, gönüllülük esasına dayalı olarak alandan rastgele bir şekilde bulundu.

İlk değerlendirmeye alınan hastalar için çalışmaya alınma ölçütleri:

1. DSM-4 tanı ölçütlerine göre şizofreni tanısı almış olmak,
2. 18-65 yaş arası olmak,
3. En az ilkokul mezunu ve okuryazar olmak,
4. Nörobilişsel testlerin tamamını tamamlayabilecek düzeyde işbirliği kurabilmek.

İlk değerlendirmeye alınan hastalar için dışlama ölçütleri:

1. Alkol ya da herhangi bir madde bağımlılığı olması,
2. Geçmişte ya da şu anda ek bir başka psikiyatrik ya da nörolojik tanısı olması.

İlk değerlendirmeye alınan sağlıklı kontroller için çalışmaya alınma ölçütleri:

1. 18-65 yaş arası olmak,
2. En az ilkokul mezunu ve okuryazar olmak.

İlk değerlendirmeye alınan sağlıklı kontroller için dışlama ölçütleri:

1. Geçmişte ya da şu anda psikiyatrik ya da nörolojik bir tanısı olması,
2. Alkol ya da herhangi bir madde bağımlılığı olması,
3. Beyin işlevlerini etkileyebilecek bir ilacı en az bir ay süreyle kullanıyor olması.

Tüm katılımcılar sözel olarak bilgilendirildi ve hepsinden yazılı bilgilendirilmiş onam formu alındı (EK-1).

3.A.4. Araştırmanın Değişkenleri

Araştırmanın bağımsız değişkeni şizofreni hastası ya da sağlıklı gönüllü olup olmamak, bağımlı değişkenleri ise nörobilişsel test puanlarıdır.

3.A.5. Veri Toplama Araçları

3.A.5.1. Sosyodemografik Bilgiler

Sosyodemografik Bilgi Formu

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı Şizofreni Poliklinik Çalışma Formu ile tüm katılımcıların cinsiyet, yaş, el tercihi, medeni durumu, öğrenim durumu, toplam eğitim yılı gibi bilgileri toplandı. Bu bilgilere ek olarak şizofreni hastalarından son altı aydır çalışabilme, hastalık başlangıç tarihi, tedaviye başlamak için geçen süre (tedavisiz geçen psikoz süresi), ailesel özellik, hastane yatış sayısı, varsa intihar teşebbüs sayısı, kullanmakta olduğu ilaçlar, kilosu ve boyu gibi bilgiler edinildi. Formun bir örneği EK-2'dedir.

3.A.5.2. Klinik Değerlendirme

Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (PANSS)

Kay ve ark. (163) tarafından geliştirilmiş olan ölçek, şizofrenide pozitif ve negatif belirtiler ile genel psikopatolojiyi değerlendiren üç alt ölçekten ve toplamda 30 maddeden oluşur. Her bir maddede, belirti şiddetine göre 1 (yok) – 7 (çok ağır) arasında değerlendirme yapılır. Türkçe uyarlaması Kostakoğlu ve ark. (164) tarafından yapılmıştır. Ölçek soruları ve değerlendirme tablosu EK-3'te sunuludur.

Hastaların remisyon durumuna göre gruplandırılabilmesi için, Andreasen ve ark. (165) tarafından geliştirilen belirti düzelmesi ölçütleri (6 aylık süre ölçütü hariç) kullanıldı. Belirti düzelmesi olan hastaların ölçekteki şu 8 maddenin her birinden 3 veya daha düşük puan alması gerekmektedir: P1-Sanrılar, P2-Düşünce dağınıklığı, P3-Varsanlı davranış, N1-Duygulanımda küntleşme, N4-Sosyal geri çekilme, N6-Konuşmanın kendiliğinden ve akıcılığının kaybı, G5-Manyerizm ve G9-Olağandışı düşünce içeriği.

Literatürde yer alan faktör analizi çalışmaları, orijinal üç faktöre kıyasla beş faktörlü bir modelin PANSS'ı daha iyi kapsadığını göstermektedir (166-168). Literatürde birçok beş faktörlü model bulunmaktadır ancak bu çalışma için pozitif, negatif, dezorganizasyon, uyarılma (excitement) ve duygusal sıkıntı (emotional distress) faktör kategorilerini içeren van der Gaag modeli (168) seçildi. Bazı belirti maddelerinin birden fazla kategoride yer alması modeli karmaşıktırtsa da bu durumun bir maddenin spesifik bir faktöre özgü olmadığını ya da altta yatan birden fazla sebepten kaynaklanabileceğini gösterdiği ileri sürülmüştür (168).

- ✓ Pozitif faktör maddeleri: P1, P3, P5, P6, N5, G1, G9, G12, G16.
- ✓ Negatif faktör maddeleri: P2, N1, N2, N3, N4, N6, G7, G8, G13, G16.
- ✓ Dezorganizasyon faktör maddeleri: P2, N5, N7, G5, G9, G10, G11, G12, G13, G15.
- ✓ Uyarılma faktörü maddeleri: P4, P5, P7, N3, G4, G8, G14, G16.
- ✓ Duygusal sıkıntı faktörü maddeleri: P6, G1, G2, G3, G4, G6, G15, G16.

3.A.5.3. Nörobilişsel Değerlendirme

Tüm katılımcılara, uzman psikologlar tarafından uygulanan nörobilişsel testler aşağıda tanıtılmaktadır. Sözel öğrenme ve bellek değerlendirmeleri için Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi, görsel bellek için Wechsler Bellek Ölçeği-R'nin Görsel Üretim alt testi, işleyen bellek için ise İşitsel Üçlü Sessiz Harf Sıralaması Testi kullanıldı. Basit dikkat becerisi Sayı Menzili Testi, karmaşık dikkat Sayı Sembol Testi ve bölünmüş dikkat ise İz Sürme Testi ile değerlendirildi. Yürütücü işlevleri değerlendirmek için ise Wisconsin Kart Eşleme Testi, Stroop Testi Çapa Formu ve Kategori Akıcılık Testi kullanıldı. Dil becerileri ise Kontrollü Kelime Çağrışım Testi ile değerlendirildi.

Sözel Öğrenme ve Bellek

Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi (Rey Auditory Verbal Learning Test, RAVLT)

Kelime listeleri bellek işlevlerini değerlendirmek için sıklıkla kullanılmaktadır ve katılımcılara birçok öğrenme tekrarları boyunca kelimeler sunulur, her ardışık tekrardaki hatırlanan kelime sayısındaki artış da öğrenmenin bir ölçütü olarak kabul edilir (169).

RAVLT kısa, kolay uygulanır bir kalem-kâğıt testidir ve anlık bellek uzamı, öğrenme, bozucu etkiye (enterferans) eğilim ve tanıma belleğini ölçer (72).

On beş kelimelik bir listenin bir kez okunmasını içeren ilk sürümünü 1900'lü yıllarda Édouard Claparède (1873-1940) geliştirmiştir (170). Rey (171) aynı kelime listesini kullanarak listenin beş kez okunduğu ve bir hikâye içerisinde bu kelimeleri tanıma tekrarının eklendiği sürümünü geliştirmiştir (170). Taylor (172) ve Lezak (173,174) ise testi İngilizce'ye çevirmiştir. Türkçe Formu Genç Açıkgöz ve Karakaş (175,176) tarafından hazırlanmış ve testin uyarlaması sırasında orijinal forma bağlı kalınarak kelimelerin seçiminde zorluk, somutluk, uzunluk, kullanım sıklığı göz önüne alınmıştır. Testin yapı geçerliği çalışması da Can ve ark. tarafından tamamlanmış ve Türk örneklemelerinde geçerli bir ölçme aracı olduğu gösterilmiştir (177).

Orijinal formda olduğu gibi, RAVLT'nin Türkçe Formu da öğrenme ve serbest hatırlamanın ölçüldüğü beş kez sunulan 15 kelimelik bir liste (A listesi), tek kez sunulan bir enterferans listesi (B listesi), anlık ve gecikmeli olmak üzere iki postenterferans hatırlama tekrarı ve çeldiriciler ile birlikte sunulan hedef kelimeleri tanıma listesinden oluşur (70,177). Türkçe formun örneği EK-4'tedir.

Test uygulaması şu şekilde bildirilmektedir (70,177):

“Testin uygulamasının ilk aşaması öğrenme-serbest hatırlamadır, A listesi beş kez sunulup, her defasında katılımcıdan aklında kalan kelimeleri tekrarlaması istenir. Bu bittikten sonra, B listesi sunulur ve yine katılımcının hatırlayabildiği kelimeleri söylemesi istenir. Bu bittikten sonra ise, A listesindeki kelimeleri tekrar hatırlaması istenir. Gecikmeli hatırlama için ise, 20 ile 45 dakika – çoğunlukla 30 dakika – sonra (70) A listesindeki kelimelerin hatırlanması istenir. Ardından da tanıma listesine geçilir. Tanıma listesinde A ve B listelerindeki kelimelerin yanı sıra her iki listedeki kelimelere semantik olarak benzeyen, fonetik olarak benzeyen ve hem semantik hem fonetik olarak benzeyen çeldirici kelimelerle birlikte toplamda 50 kelimelik bir liste sunulur. Bu listeden, ilk listedeki kelimelerin bulunması istenir.”

Lezak ve ark., testten elde edilebilecek puanları şu şekilde bildirmişlerdir (70):

- ✓ Aşırı yük koşulundaki anlık kelime uzamı (1. tekrar),
- ✓ Son öğrenme (edinim) düzeyi (5. tekrar),
- ✓ Toplam öğrenme (edinim) (1-5 arası tüm tekrarların toplamı),
- ✓ Beş tekrarda öğrenilen miktar (5. tekrar eksi 1. tekrar),
- ✓ İleriye bozucu etki ya da proaktif enterferans (1. tekrar eksi B listesi tekrarı),
- ✓ Geriye bozucu etki ya da retroaktif enterferans (5. tekrar eksi 6. tekrar),
- ✓ Gecikmeli hatırlama (7. tekrar),
- ✓ Tanıma,
- ✓ Tekrar edilen kelime sayısı.

Bu çalışmada 1. tekrarda ve 5. tekrarda hatırlanan toplam kelime sayıları, beş tekrar boyunca hatırlanan toplam kelime sayısı ile 30 dakika sonra hatırlanan toplam kelime sayısı değerlendirildi.

Görsel Bellek

Görsel Üretim Testi I ve II (Visual Reproduction Test I & II)

Sözel olmayan geri getirme, geometrik şekilleri bellekten üretebilme becerisi yoluyla değerlendirilebilir (169).

Wechsler Bellek Ölçeği (Wechsler Memory Scale, WMS) ve revizyonlarının (178-180) en yaygın olarak kullanılan ve en tanınır bellek bataryası olduğu düşünülmektedir (70). Görsel Üretim alt testi, orijinal WMS sürümünde anlık hatırlama testi olarak geliştirilse de, daha sonra 30 dakika sonra uygulanan gecikmeli tekrar da eklenmiştir (70). Ayrıca, WMS’de üç karta basılmış ve son kartta iki şekil olmak üzere toplam dört şekil bulunurken; Wechsler Bellek Ölçeği Geliştirilmiş Formu (WMS-R) sürümünde dört karta basılmış yine son kartta iki şekil olmak üzere toplam beş şekil bulunmaktadır. Yine WMS’nin aksine, WMS-R’de iki dairesel figür yer almaktadır (181). WMS, Görsel Üretim Testi’nin puanlama prosedürleri ve puanlama örneklerini içermemesi ve puanlama kurallarının belirsiz, yetersiz ve yoruma açık olması açısından da eleştiri almıştır (182,183). WMS-R’de yer alan puanlama prosedürlerinin ise daha açık ve objektif olduğu ileri sürülmüştür (184). Bu nedenlerle çalışmamızda WMS-R’de yer alan kartlar kullanılmıştır. Testin WMS-R sürümündeki hali ile ülkemizdeki geçerlik ve güvenirlik çalışması (185-187) tarafından gerçekleştirilmiştir. Testin görsel kartları ve çizim kâğıdı EK-5’te sunuludur.

Katılımcılara sırasıyla dört kart 10’ar saniye boyunca gösterilir ve katılımcılardan boş bir kâğıda bu şekilleri aklında kaldığı kadarıyla çizmesi istenir. Otuz dakika sonra ise, yine boş bir kâğıda, aklında kalan şekilleri bu kez sırası önemli olmaksızın yeniden çizmesi istenir. Bir görsel çizim görevine ilişkin anlık ve gecikmeli hatırlamayı değerlendirir (70).

Puanlama için WMS-R’de yer alan Uygulama ve Puanlama Kılavuzu’nda yer alan örnekli puanlama ölçütleri esas alındı. Testte her bir kartın puan aralıkları ise şu şekildedir: Kart A: 0-7; Kart B: 0-7; Kart C: 0-9; Kart D: 0-18. Testten alınabilecek toplam puan 0-41 puan aralığındadır. Bu çalışmada, hem anlık ve gecikmeli hatırlama puanları hem de toplam puanlar değerlendirildi.

İşleyen Bellek

İşitsel Üçlü Sessiz Harf Sıralaması Testi (Auditory Consonant Trigram Test, ACT)

Brown-Peterson görevi olarak da isimlendirilen test, başlangıçta deneysel bir sözel bellek yöntemi olarak geliştirildi (188,189). Test, kısa-süreli işitsel sözel belleği ve bölünmüş dikkat/işleyen belleği değerlendirmektedir (72,190).

Testin amacı verilen bir bilgiyi çeldirici bir görev sırasında akılda tutabilmektir (191). Çeldirici görevin amacı ise, kısa süreliğine akılda tutulması test edilirken bilginin tekrar edilmesinin önlenmesidir (70). Akılda tutulması istenilen maddeler genellikle üç sessiz harftir. Katılımcıdan sıfır, üç, dokuz ve 18 saniye aralıkların sonunda bu üç sessiz harfi hatırlaması istenir. Çeldirici görev ise, üç sessiz harfin hemen ardından verilmiş olan sayıdan geriye doğru birer birer saymaktır. Sürenin bitiminde araştırmacı masaya vurur ve katılımcıdan üç sessiz harfi hatırlaması beklenir. Hatırlanan harflerin hangi sırada olduğunun puanlama için bir önemi yoktur (72). Türkçe harflerle yapılmış olan norm çalışması mevcuttur (192). Türkçe formun örneği EK-6'dadır.

Toplam puan için, sıfır saniyelik gecikme denemesi de dâhil olmak üzere her bir denemede doğru bir şekilde hatırlanan sessiz harflerin sayısı toplanır. Alınabilecek maksimum puan 60'tır (72). Bu çalışmada da, doğru hatırlanan harf sayılarının toplamı kullanıldı.

Dikkat

Sayı Menzili Testi (Digit Span Test)

Menzil testleri dikkat yetisinin ölçülmesinde kullanılan ve katılımcıya artan bir şekilde büyüyen miktarlarda bilgiyi sunarak görülen ya da duyulan şeyin anlık tepki yoluyla tekrar edilmesini isteyen görevleri içerir. Doğru bir şekilde tekrar edilmiş bilginin miktarı da, kişinin dikkat yetisinin ölçüsüne dair bir gösterge olarak kabul edilir (70).

Sayı Menzili Testi, Wechsler bataryalarının (zekâ ve bellek ölçekleri) her ikisinde de yer alır ve anlık sözel hatırlama aralığını ölçer (70). Dikkat/kısa süreli bellek/işleyen bellek ölçümü sağlar ancak her ne kadar “kısa süreli” bellek ya da “işleyen” bellek testi olarak isimlendirilse de açık bellek (explicit memory) değerlendirmesi yapmamaktadır (169).

İki farklı testten oluşur, İleri Sayı Menzili ve Geri Sayı Menzili. Bu iki farklı görev her ne kadar Wechsler (193) tarafından birleştirilmiş olsa da, her ikisinin birbirinden farklı zihinsel aktiviteler gerektirdiği ve beyin hasarından farklı şekillerde etkilendiği ileri sürülmüştür (194). Her iki görev de, işitsel dikkat ve kısa süreli akılda tutma yetisi gerektirir (70). Ancak İleri Sayı Menzili görevi basit ezberlemeye dayalı hatırlama yoluyla yapılabilirken, Geri Sayı Menzili görevi için daha fazla zihinsel değişimleme ve görselleştirme gerekmektedir (195).

Her iki test de, rastgele oluşturulmuş sayı dizileri çiftlerinden oluşur. İleri Sayı Menzili, üç sayı dizisi ile başlar ve dokuz sayıya kadar gider; Geri Sayı Menzili ise iki sayı dizisi başlar ve sekiz sayıya kadar gider. Sayılar, her bir sayı bir saniyede okunacak şekilde, yüksek sesle okunur ve İleri Sayı Menzili görevinde katılımcının kendisine okunan sırayla sayıları hatırlaması beklenir. Geri Sayı Menzili görevinde ise, kendisine okunan sıranın tam tersi olacak şekilde hatırlaması istenir. Katılımcı, herhangi bir sayı dizisi çiftinde üst üste iki hata yaptığında testin ilgili bölümü sonlandırılır. Testin ülkemizdeki geçerlik ve güvenirlik çalışması (185) ve norm çalışması (196) tarafından gerçekleştirilmiştir. Testin örneği EK-7’de sunuludur.

İleri Sayı Menzili görevinden alınabilecek en yüksek puan 14, Geri Sayı Menzili’nden alınabilecek en yüksek puan 14, toplam elde edilebilecek en yüksek puan ise 28’dir. Bu çalışmada İleri Sayı Menzili, Geri Sayı Menzili ve Toplam Sayı Menzili puanları kullanıldı.

Sayı Sembol Testi (Digit Symbol Test)

Sembol yerine koyma testlerinin büyük ölçüde hıza bağlı olduğu ileri sürülmektedir (70,72). Sayı Sembol Testi (197-199) ya da Sayı Sembol-Kodlama (180) testi, karmaşık dikkat becerilerini değerlendiren bir test olarak kabul edilmekte ve normal bir insanın performansında görsel tarama, motor devamlılık, sürdürülen

dikkat, tepki hızı ve görsel koordinasyonun önemli roller üstlendiği ileri sürülmektedir (70).

Test küçük boş kutular içeren ve her bir kutunun birden dokuza kadar olan sayılarla rastgele bir şekilde eşlendiği satırlardan oluşur. Bu satırların üstünde basılı halde yer alan her bir sayının anlamsız ve birbirinden farklı sembollerle eşleştirildiği bir anahtar yer almaktadır. Birkaç maddenin yapıldığı bir alıştırmaya denemesinin ardından katılımcı boş kutuları, üstteki anahtarda yer alan sayı numarasına eşlenmiş sembol ile doldurmak zorundadır. Katılımcılardan mümkün olduğunca hızlı ve doğru bir şekilde görevi tamamlamaları istenmektedir. Testin örneği EK-8'dedir.

Elde edilecek toplam puan, belli bir zaman sınırı içerisinde (Wechsler Yetişkin Zekâ Ölçeği [WAIS], Wechsler Yetişkin Zekâ Ölçeği Geliştirilmiş Formu [WAIS-R]'de 90 saniye; WAIS-III, WAIS-IV'te 120 saniye) doğru bir şekilde doldurulmuş kutuların sayısıdır. (70). Testten alınabilecek en yüksek puan 93'tür.

Bu çalışmada katılımcılara 90 saniye verildi.

Testin bir alt ölçek olarak yer aldığı WAIS-R'nin standardizasyonu için ön çalışmalar tamamlanmıştır (200,201).

İz Sürme Testi (Trail Making Test, TMT)

Tarama ve görsel-motor takip, bölünmüş dikkat ve bilişsel esnekliği değerlendiren kolay uygulanır bir test olması nedeniyle geniş bir kullanıma sahiptir (70). TMT ayrıca, perseverans (sebat), tepki kitleme ve enterferansa karşı kırılganlığın da ölçümüdür (202).

TMT, John E. Partington'un 1938'de geliştirdiği Dağıtık Yükleme Testi'nin (Test of Distributed Attribution) adaptasyonudur (203). Ardından "Partington Yol Testi" ya da "Bölünmüş Dikkat Testi" olarak ismi değiştirilerek kullanılmıştır (204). 1944 yılında Army Individual Test Bataryası'na (205) dâhil edildiğinde ise, bugünkü güncel ismini almıştır (203). Elli yaş ve üzeri için Cangöz ve ark. (206) ve 20-49 yaş aralığı için ise Türkeş ve ark. (207) TMT'nin ülkemizdeki geçerlik, güvenirlik ve norm çalışmalarını gerçekleştirmiştir. Türkçe formun örneği EK-9'dadır.

TMT A ve B isminde iki bölüm halinde uygulanır ve her iki bölümde de, asıl test öncesinde deneme bölümleri vardır. A bölümünde bir sayfa üzerinde, daire içine

alınmış ve rastgele yerleştirilmiş 25 sayı vardır. Katılımcı sayı dairelerini, bir kalem yoluyla çizdiği çizgilerle sırasıyla (1-2-3 ve buna benzer) birleştirmek durumundadır. B bölümünde ise bir sayfa üzerinde, yine daire içine alınmış ve rastgele yerleştirilmiş toplamı 25 tane olan sayılar ve harfler vardır. Katılımcı bu defa iki dizilim arasında değişimleme yaparak sayı ve harf dairelerini sırasıyla (1-a-2-b-3-c ve buna benzer) birleştirmelidir. Katılımcıdan her iki bölümde de daireleri olabildiğince hızlı ve kalemi kâğıttan hiç kaldırmadan birleştirmesi istenir. Testin orijinalinde her iki bölüm için de herhangi bir zaman sınırlaması yer almazken, Heaton ve ark. (208) ve Lucas ve ark. (209) gibi bazı araştırmacılar, testin süresini azaltmak ve katılımcının engellenme yaşamaması adına, B bölümü için beş dakikalık (300 saniyelik) bir zaman sınırı eklemişlerdir. Testin puanlanmasında, her iki bölüm için de tamamlama süreleri saniye olarak kaydedilir (72). Hatalar şeklen puanlanmasa bile kaydedilir çünkü katılımcı hata yaptığında, testi uygulayan kişi tarafından bu hata düzeltilir ve bu durum da tamamlama süresini arttırdığı için aslında katılımcıya bir dezavantaj olarak yansır (203).

Testin her iki bölümü de bir seriye ilişkin görsel takip ve hıza ilişkin bir performans gerektirse de, B bölümü özellikle bölünmüş dikkat gerektirmektedir (72). Ayrıca, B bölümünde yapılan perseverasyon hataları katılımcının yalnızca sayıları ya da yalnızca harfleri birleştirmesine de neden olabilir (169). Bu açılardan test sıklıkla yürütücü işlevleri değerlendirmek için de kullanılmaktadır çünkü katılımcı sayı ve harf kurulumları arasında değişimleme yaparken zihinsel bir esneklik de göstermek durumundadır (70).

Bu araştırmada, her iki bölüm için de tamamlama süreleri kaydedildi.

Yürütücü İşlevler

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

Berg tarafından 1948 yılında geliştirilmiş (210); Heaton tarafından 1981 yılında modifiye edilmiştir (211). Test soyutlama, hipotezi test etme, mental esneklik ve pekiştirmeye dayalı tepkilerin değiştirilmesi becerisini gerektirmektedir (212,213). Bir anlamda testin amacı, soyut kavramlar geliştirebilme, bir kurulumu değişimleme

ve sürdürebilme, geribildirim kullanabilme becerilerini değerlendirmek (72). Yürütücü işlevlerin (executive functions) bir ölçümü olarak kabul edilmektedir (213). Test performansının ayrıca testi alan kişinin dikkat düzeyine de duyarlı olduğu ve anlık tepki eğilimlerini ketleyemeyen kişilerin bu testteki performanslarının kötü olduğu bildirilmektedir (169).

Testin bilgisayar uygulaması da geliştirilmiş ve normal bireylerde bilgisayarlı ve standart sürümlerinin oldukça benzer sonuçlar ortaya çıkardığı gösterilmiştir (214). Testin ülkemizde geçerlik, güvenirlik ve norm çalışmaları tamamlanmıştır (186,187).

Testte dört uyaran kart bulunmaktadır: 1. kartta bir kırmızı üçgen, 2. kartta iki yeşil yıldız, 3. kartta üç sarı artı işareti (haç), 4. kartta dört mavi daire. Katılımcıya 64'er karttan oluşan iki takım halinde, uyaran kartlara benzer dizayna sahip ancak renk, geometrik şekil ve sayı açısından değişen tepki kartları teker teker sunulur. Katılımcının görevi, gelen her bir tepki kartını dört anahtar karttan birisi ile eşleştirmesidir. Yapılan her eşleştirme sonrasında ise katılımcıya doğru ya da yanlış yaptığına dair geri bildirim verilir. Katılımcı, kendi kart yerleşimlerine ilişkin verilen tepkilerin örüntüsünden bir sonuç çıkarmak zorundadır. Bir sırada üst üste 10 doğru yerleştirme yapıldığında eşleştirme kuralı değişir. Kural değiştiğinde de, herhangi bir uyarıda bulunulmaz. Test, eşleştirmenin ilk kuralı olarak renk ile başlar, sonra şekile ve sonra da sayıya geçer. Ardından, üç eşleştirme kuralına sırasıyla geri döner (renk, şekil, sayı). Katılımcı altı kategoriye tamamlayınca ya da tüm kartları yerleştirenceye dek test devam eder. Testte bir zaman sınırlaması yoktur.

Beynin başka herhangi bir yerindeki lezyona sahip hastalara kıyasla, frontal lob lezyonuna sahip hastaların bu testte daha az kategori tamamladıkları ve daha fazla perseveratif hata yaparak artık pekiştirilmeyen kategori eşleştirmelerine devam ettikleri bildirilmiştir (215). Bu sebeple WCST şizofreni ile ilişkili bozuklukların ve dorsolateral prefrontal korteksin işlevsel özelleşmesinin araştırılmasında sıklıkla kullanılmaktadır (169).

Strauss ve ark., testten elde edilebilecek puanları şu şekilde bildirmişlerdir (72):

- ✓ Tamamlanan kategori sayısı: 10 ardışık doğru eşleme dizisinin sayısı (maksimum altı).

- ✓ İlk kategoriye tamamlamak için yapılan deneme sayısı: ilk kategoriye tamamlamak için yapılan toplam deneme sayısı.
- ✓ Perseveratif tepkiler, perseveratif hatalar: katılımcının, bir uyarana hatalı tepki verme konusunda ısrarcı olduğu madde sayısı.
- ✓ Perseveratif hata yüzdesi: tüm test performansına (verilen tüm denemelerin sayısı) oranla perseveratif hataların konsantrasyonunun 100 ile çarpılması.
- ✓ Kurulumu (set) sürdürme hatası: katılımcı beş ya da daha fazla ardışık doğru eşleştirme yaptıktan sonra kategoriye başarıyla tamamlayamadan bir hata yapar.
- ✓ Kavramsal düzey tepki yüzdesi: üç aynı cins kart dizisinde oluşan ardışık doğru tepkiler.
- ✓ Öğrenmeyi öğrenme: başarılı bir şekilde tamamlanan kategoriler boyunca katılımcının kavramsal başarısındaki ortalama değişim; birbirinden hemen önce ya da sonra gelen kategori çiftlerinin herbiri arasındaki farkın yüzdesine dayanır.

Bu araştırmada, tamamlanan kategori sayısı, toplam doğru, toplam hata ve perseveratif hata yüzdesi puanları kullanıldı.

Stroop Testi Çapa Formu

Stroop Test paradigması, deneysel psikoloji çalışmalarının en eskilerindendir (190). Amerika'nın ilk psikoloğu olan James Cattell, ilk psikoloji laboratuvarını kuran Wilhelm Wundt'un önerisi ile yayınlanmış olan ilk araştırma olarak kabul gören bir çalışmayı (216) 1883'te yürütmeye başladı ve renk okuma ve renk-kelime okuma hızlarının oranlarını araştırmaya başladı (190). John Ridley Stroop (217), bugün kendi ismiyle anılan renk-kelime enterferans testini geliştirerek sözel tepkilerde ortaya çıkan enterferansı araştırdı.

“Stroop'un orijinal çalışmasında, üç kart bulunmaktadır: 1. kartta, 100 renk ismi siyah mürekkep ile basılı; 2. kartta 100 renk ismi, rengin ismi ile uyumlayan renkte basılı; 3. kartta 100 karenin içinde farklı renkler basılı” (190).

“İlk bölümde katılımcı siyah mürekkep ile basılmış renk isimlerini okur. İkinci bölümde katılımcı, renk isminin kendisi ile farklı renklerde basılmış olan renk isimlerini, mürekkep rengini görmezden gelerek okur. 3. bölümde katılımcı karelerin renklerini isimlendirir. 4. bölümde ise katılımcıya 2. bölümde kullanılan kart yeniden verilir ve bu defa katılımcı sözel içeriği dikkate almadan renk isimlerinin basıldığı rengi söylemelidir. Stroop, normal insanların renkli mürekkeple basılmış olan renk isimlerini (2. bölüm), siyah mürekkep ile basılmış renk isimleri (1. bölüm) kadar hızlı okuduklarını bildirmiştir. Ancak katılımcılardan kelimeyi okumak yerine kelimenin basılı olduğu rengi söylemeleri istendiğinde görevi tamamlama süresi artmaktadır. Renk-isimlendirme hızındaki bu düşüş ise “renk-kelime enterferans etkisi” olarak isimlendirilmektedir” (72).

Stroop testleri, bu çatışma / enterferans durumuna yani renkli kelimelerin renk isimlerini söylemenin kelimeleri okumaktan daha uzun sürmesine ve hatta kendi ile uyuşmayan renklerle basılmış olan renk isimlerinin basım renklerini isimlendirmenin (örn. “sarı” kelimesinin kırmızı mürekkep ile basılması) daha uzun sürmesine dayanmaktadır (190,218).

Bilişsel kontrolün bir ölçümüdür ve kişinin zihninde bir hedefi devam ettirebilmesini ve alışlagelmiş bir tepkiyi, daha az alışılmış olan lehine bastırabilmesini değerlendirir (72). Renk kelimesi (örn. sarı) güçlü bir uyarandır ve bu uyarın ile birleştirilmiş ve daha az aşına olunan bir tepkiye yol açan bir çeldirici (uyumsuz mürekkep rengi, örn. kırmızı) vardır. Bu açıdan da test odaklanmış dikkatin bir ölçümüdür. Gerektirdiği inhibitör kontrol nedeniyle ayrıca yürütücü işlevler testi olarak da kabul edilmektedir (70).

Günümüzde Stroop Testi’nin geçerliği kabul edilmiş standart bir sürümü bulunmamaktadır (190). Testin farklı şekillerde uygulanıyor oluşu ise ayrı norm çalışmalarını gerekli kılmaktadır (219). Türkiye’de BİLNOT Bataryası kapsamında Stroop Testi TBAG Formu’nun geçerlik, güvenirlik ve norm çalışmaları gerçekleştirilmiştir (186,187,220). Bu formda orijinal Stroop sürümünden farklı olarak, beş bölüm bulunmaktadır. Ancak literatürde, hasta ve yaşlı gruplarda uygulaması uzun süren testlerin yorgunluğa neden olduğu ve test puanlarını olumsuz

bir şekilde etkilediği sıklıkla belirtilmiş ve özellikle bu gibi dezavantajlı gruplarda kısa formların kullanılmasının gerekliliği vurgulanmıştır (221-223).

Bu araştırmada kullanılması tercih edilen Stroop Testi Çapa Formu, Weintraub (169) tarafından geliştirilmiş olan bir Stroop sürümünün, İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi (Çapa) Nöropsikoloji Laboratuvarı tarafından uyarlanmasıdır (219). Weintraub, verilmiş olan görevde yapılan hataların (örn., rengi söylemek yerine kelimeyi okumak), enterferans durumunda daha otomatik tepki eğilimini ketleme yetersizliğinin göstergesi olduğunu savunmaktadır (169). Çapa Formu'nun Türkiye'deki ilk norm çalışması, yayınlanmamış bir yüksek lisans tez çalışmasında gerçekleştirilmiştir (224). Daha geniş bir örneklem ile testin geçerlik, güvenilirlik ve norm çalışmasını yürüten Emek-Savaş ve ark., spontan ve hata sayılarının değerlendirilmesinin, uygulama süresinin kısa oluşunun, renk körlüğünün ilk bölümde tespit edilebilmesinin, yaşlı popülasyonu temsil gücünün daha yüksek oluşunun ve test materyalinin ücret gerektirmemesinin Çapa formunun TBAG Formuna kıyasla avantajları olduğunu belirtmişlerdir (219). Testin bu formunun örneği EK-10'da sunuludur.

Stroop Testi Çapa Formu'nda iki kart ve üç uygulama bulunur. 1. kartta kırmızı, mavi ve yeşil renklere basılmış dikdörtgenler yer alır. 2. kartta ise, kendi belirttiği renk ile uyumsuz renklere basılmış renk isimleri bulunur ("mavi" kelimesi kırmızı ya da yeşil mürekkeple basılmış). İlk uygulamada katılımcıdan öncelikle dikdörtgenlerin renklerini olabildiğince hızlı ve doğru bir şekilde söylemesi istenir. İkinci uygulamada kendi belirttiği renk ile uyumsuz renklere basılmış renk isimlerini yine olabildiğince hızlı ve doğru bir şekilde okuması istenir. 3. ve son bölümde ise, katılımcıdan renk isimlerini okumak yerine, kelimeler hangi renkte basıldıysa mürekkebin rengini olabildiğince hızlı ve doğru bir şekilde söylemesi istenir. Her üç bölümde de kronometre ile süre tutularak kaydedilir. "Renk-kelime enterferans etkisi" olarak bilinen süre artışından, enterferansa (bozucu etkiye) direnç süresi ise 3. bölüm süresinden 2. bölümün süresinin çıkarılması ile elde edilir.

Bu araştırmada 1. bölümün tamamlanma süresi, 2. bölümün tamamlanma süresi ve enterferansa direnç süresi kullanıldı.

Kategori Akıcılık Testi

Sözel akıcılık testleri, Thurstone'nun Kelime Akıcılık Testi'ne dayanmaktadır (Word Fluency Test) (225).

Kelime listelerinin üretimine dayalı testler, belirlenmiş bir harf ile başlayabildiği (sözcüksel - lexical) gibi, kategorik olarak da ilişkili (semantik) de olabilir (169).

Sözel akıcılık her ne kadar, akıcı bir konuşma üretebilme becerisine dair basit bir dil kapasitesi olsa da, birçok “sözel akıcılık” testi, esnek düşünebilme, cevap kurulumlarını değişimleyebilme, öz-düzenleme (self-regulate) ve öz-izlem (self-monitor) gibi sözel davranışın daha “yürütücü” yönlerini değerlendirmek için geliştirilmiştir (70). Aynı zamanda perseverans (sebat), akıcılık ve zihinsel geriye getirmeyi (retrieval) de ölçmekte olduğu bildirilmiştir (169).

Belirli semantik kategorilerden kelime üretimi (Kategori İsimlendirme) de akıcılık testlerinin türlerinden birisidir (190). En yaygın kategori ise “hayvanlar”dır ve katılımcıdan bir dakikalık süre içerisinde mümkün olduğu kadar hayvan ismi üretmesi istenir (72). Kategori akıcılık testinin hayvan kategorisi ile olan sürümünün ülkemizdeki norm çalışması, yayınlanmamış bir yüksek lisans tezinde tamamlanmıştır (224). Testin örneği EK-11'dedir.

Cevaplar içerisinde soyu tükenmiş, hayali ya da büyülü hayvan isimlerinin de doğru kabul edildiği testte, semantik kategori için kabul edilebilir kelimelerin toplamı toplam doğru olarak kabul edilir (72). Hataların da dikkatli bir şekilde gözden geçirilmesi gerektiği çünkü belirli bozukluklar için ipucu sağlayabileceği, örn. daha önceki cevapların tekrar edilmesinin tekrarlı ya da düşünsel perseverasyonun bir göstergesi olabileceği bildirilmiştir (72).

Bu araştırmada katılımcıya 60 saniyelik süre verildi ve puanlama için, kabul edilebilir toplam hayvan sayısı ve toplam tekrar (perseverasyon) sayısı kullanıldı.

Dil Becerileri

Kontrollü Kelime Çağrışım Testi (Controlled Oral Word Association Test, COWA)

Sözel akıcılık testlerinin ilk sürümünü geliştiren Thurstone'nun (225) bu testinin en büyük dezavantajının yazma formatında olması nedeniyle, Benton Kontrollü Sözel Akıcılık Görevi (Controlled Verbal Fluency Task, CVFT) adını verdiği ve F, A ve S harfleriyle başlayan kelimelerin üretilmesini isteyen ve her bir harf için 60'ar saniye verilen sözlü bir sürümünü geliştirmiştir (226,227). Daha sonraları, testte kullanılan harfler değiştirilerek (CFL ve PRW şeklinde iki sürüm) test bugünkü adını almıştır (228,229). Testin, ülkemizde norm çalışmasının yürütüldüğü yayınlanmamış bir yüksek lisans tez çalışması bulunmaktadır (224). Tumaç'ın aktardığına göre, testi Türkçe'ye uyarlayan Prof. Dr. Öget Öktem ile yapılan kişisel görüşme sonrasında, Türkçe'de günlük konuşma dilinde sınırlı sayıda yer alan "F" harfi ile başlayan kelimelerin yabancı dil kökenli olması nedeniyle, "K" harfi seçilmiştir ve test ülkemizde "KAS" harfleri ile kullanılmaktadır (224). Katılımcıdan her bir harf için, bir dakika içerisinde, kendisine verilen o harfle başlayan olabildiğince çok kelimeyi sıralaması istenir. Özel isimleri (Ankara, Hasan gibi) ve aynı kelimenin farklı eklerle sonlandırıldığı kelimeleri (kim dedikten sonra kimi, kimden, kiminle gibi) söylememesi gerektiği de belirtilir. Üç harf için kabul edilir kelimelerin toplamı toplam doğru puanını oluşturur. Değerlendirmede argo kelimeler ve diğer dillerden dile geçmiş kelimeler de doğru kabul edilir (72). Türkçe formun örneği EK-12'dedir.

Bu test, sözel çağrışım akıcılığını yani sınırlı arama koşulları altında spontan kelime üretimini değerlendirmektedir (72). Bu testte başarılı bir performans için, içsel bilgi kaynaklarının taranması ve perseverans (sebat) gerekmektedir (169).

Bu çalışmada puanlama için, kabul edilebilir toplam kelime sayısı ve toplam tekrar (perseverasyon) sayısı kullanıldı.

Yukarıda bahsedilen tüm nörobilişsel testlerin değerlendirdiği nörobilişsel beceriler Tablo 1'de özetlenmektedir.

Tablo 1: Nörobilişsel testler ve değerlendirdikleri nörobilişsel beceriler

Nörobilişsel Test	RAVLT	VR I&II	ACT	SAYI MENZİLİ	SAYI SEMBOL
Nörobilişsel İşlev	- Sözel öğrenme ve bellek - Anlık bellek uzamı - Enterferansa eğilim - Tanıma belleği	- Görsel öğrenme ve bellek - Görsel anlık hatırlama - Görsel gecikmeli hatırlama	- Dikkat / konsantrasyon - Kısa süreli işitsel bellek - Bölünmüş dikkat / İşleyen bellek	- Dikkat kapasitesi - Anlık sözel hatırlama aralığı - Kısa süreli bellek / İşleyen bellek	- Karmaşık dikkat - Hız / Tepki hızı - Görsel tarama - Motor devamlılık - Sürdürülen dikkat - Görsel koordinasyon
Nörobilişsel Test	TMT	WCST	STROOP	KATEGORİ AKICILIK	COWA
Nörobilişsel İşlev	- Dikkat / konsantrasyon - Tarama - Görsel-motor takip - Bölünmüş dikkat - Bilişsel esneklik / Yürütücü işlevler - Perseverans - Tepki ketleme - Enterferansa karşı kırılganlık / direnç	- Kavram oluşturma / soyutlama ve muhakeme - Yürütücü işlevler - Hipotez test etme - Zihinsel esneklik - Pekiştirmeye dayalı tepkilerin değiştirilmesi - Bir kurulumu değişimleme / sürdürebilme - Geri bildirimi kullanabilme - Dikkat / Anlık tepki eğilimini ketleme	- Enterferansa karşı direnç - Tepki ketleme - Konsantrasyon / Odaklanmış dikkat - Yürütücü işlevler	- Dil - Yürütücü işlevler - Spontan kelime üretimi - Akıcı konuşma üretebilme becerisi - Esnek düşünebilme - Cevap kurulumunu değişimleyebilme - Öz-düzenleme ve öz-izlem - Tepki ketleme - Perseverans - Zihinsel geri getirme	- Dil - Yürütücü işlevler - Spontan kelime üretimi - Akıcı konuşma üretebilme becerisi - Esnek düşünebilme - Cevap kurulumunu değişimleyebilme - Öz-düzenleme ve öz-izlem - Tepki ketleme - Perseverans - Zihinsel geri getirme

RAVLT: Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi, **VR I&II:** Görsel Kopyalama Testi anlık ve gecikmeli hatırlama, **ACT:** İşitsel Üçlü Sessiz Harf Sıralaması Testi, **TMT:** İz Sürme Testi, **WCST:** Wisconsin Kart Eşleme Testi, **COWA:** Kontrollü Kelime Çağrışım Testi

3.A.5.4. Sosyal Bilişsel Değerlendirme

Zihin Kuramı

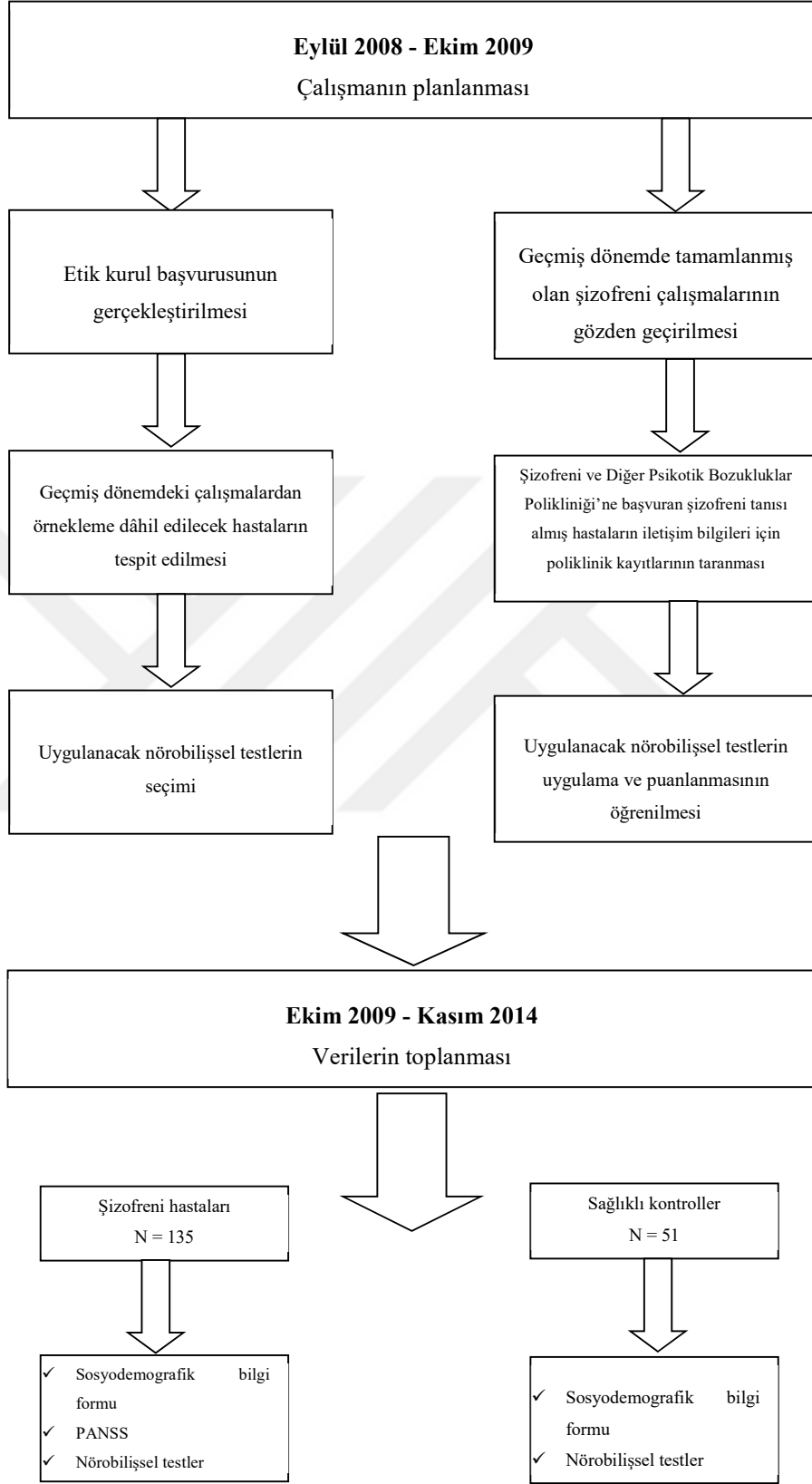
Dokuz Eylül Zihin Kuramı Ölçeği (DEZİKÖ)

ZK becerisini, 1. derece yanlış inanç, 2. derece yanlış inanç, metafor, ironi, pot kırmayı kavrama ve empati gibi tüm yönleriyle ölçmektedir. Değirmencioğlu (230) ve Erdil (231) tarafından geliştirilmiş ve Değirmencioğlu ve ark. tarafından ülkemizde geçerlik ve güvenirlik çalışması gerçekleştirilmiştir (232).

Ölçek altı hikâye ve iki resim görevinden oluşmaktadır. Hikâye görevlerinde, katılımcıdan hikâyeyi dinleyerek ilgili soruya cevap vermesi istenir. Hikâyelerden dört tanesi sadece tek bir yeteneği değerlendirir; hikâye tamamlandıktan sonra ilgili sorusu katılımcıya yöneltilir. Geri kalan iki hikâyede ise hikâye arasında sorular yöneltilir ve birden fazla ZK yeteneği değerlendirilir. Resim görevleri, bir hikâye anla-tan 1-2-3 şeklinde numaralandırılmış üç resimden oluşur; katılımcıdan hikâyeye uygun olacak şekilde gelecek olan dördüncü resmi, a ve b şeklinde sunulmuş iki seçenek arasından seçmesi istenir. Resim görevlerinin bir tanesi 1. derece yanlış inanç yeteneğini ve bir tanesi 2. derece yanlış inanç yeteneğini değerlendirir. Puanlama, daha önceden belirlenmiş doğru cevapları içeren cevap anahtarı yoluyla doğru cevap için “1” ve yanlış cevap için “0” şeklinde yapılır. Ölçekten alınabilecek toplam puan 0-16 aralığındadır. Ölçekten toplam puanın yanı sıra, üç ayrı alt puan da elde edilebilmektedir: temsil, üst-temsil ve empati.

Bu araştırmada, toplam puan ile birlikte temsil, üst temsil ve empati puanları da kullanıldı. Ölçeğin bir örneği ve puanlama için cevap sütunu, EK-13’te sunuludur.

3.A.6. Araştırma Planı ve Takvimi



Şekil 1. Çalışma 1'in akış şeması

3.A.7. Verilerin Değerlendirilmesi

Tüm istatistiksel analizler IBM SPSS Statistics programının 20. sürümü ile gerçekleştirildi.

Şizofreni hastaları ile sağlıklı gönüllüleri karşılaştırmak için ve hastaların remisyon, klozapin kullanımı, hastalık başlangıç yaşı, tekli ya da çoklu tedavi alma durumlarına göre nörobilişsel test puanlarını karşılaştırmak için yapılan analizler aşağıda sıralanmaktadır:

1. Sağlıklı gönüllüler ve şizofreni hastalarının toplam eğitim yılı ve yaş açısından farklılaşıp farklılaşmadıklarını görmek için bağımsız-örneklem t testi; cinsiyet dağılımları açısından iki grup arasında bir farklılık olup olmadığını değerlendirmek için ise ki-kare testi kullanıldı.
2. Sağlıklı gönüllüler ve şizofreni hastalarının nörobilişsel test puanları açısından farklılaşıp farklılaşmadığını görmek için bağımsız-örneklem t testi ve iki örneklem için Mann-Whitney U testi kullanıldı.
3. Remisyonunda olan ve olmayan hastalar ve sağlıklı kontrollerin sosyodemografik özellikler açısından farklılaşıp farklılaşmadığını görmek için tek-yönlü ANOVA (One-Way ANOVA); remisyonunda olan ve olmayan, klozapin kullanan ve kullanmayan, tekli ve çoklu tedavi alan şizofreni hastalarının sosyodemografik ve klinik özellikleri açısından farklılaşıp farklılaşmadıklarını görmek için bağımsız-örneklem t testi, iki örneklem için Mann-Whitney U testi ve ki-kare testi; nörobilişsel test puanları açısından farklılaşıp farklılaşmadığını görmek için bağımsız-örneklem t testi ve iki örneklem için Mann-Whitney U testi kullanıldı.

3.A.8. Araştırmanın Sınırlılıkları

Araştırma, ilk olarak GDNF/BDNF gen polimorfizmlerinin şizofreni hastalarının yaşadıkları bilişsel bozukluklar ile ilişkisini ortaya koymak üzere planlanmış olup, toplam 135 şizofreni hastası ve 51 sağlıklı kontrole ilişkin nörobilişsel test uygulamalarının yanı sıra kan örnekleri de toplanmış olmasına rağmen, genetik analizlerin yürütülmesi aşamasında yaşanan aksaklıklardan ötürü gen

polimorfizmlerine dair veriler toplanamadı. Bu nedenle gerçekleşen tez konusu değişikliğinden dolayı, sağlıklı kontrol sayısı 51 kişide kaldı. Her ne kadar, şizofreni hastaları ve sağlıklı kontroller arasında sosyodemografik değişkenler açısından istatistiksel farklılıklar saptanmasa da, sağlıklı kontrollerin sayısının az olmasının araştırmanın sonuçlarının genellenebilirliğinde kısıtlılığa neden olabileceği düşünüldü.

3.A.9. Etik Kurul Onayı

İlk çalışma, Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'ndan 24.03.2009 tarih ve KARAR 04 sayı ile kabul alan “GDNF/BDNF Gen Polimorfizmleri ve Şizofrenideki Bilişsel Bozulma İle İlişkisi” tez konusu ile alınan hastalar ve sağlıklı gönüllülere ait verilerden oluşturuldu.

Araştırma “Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik ve Laboratuvar Araştırmaları Etik Kurulu” tarafından 23 Temmuz 2009 tarih ve 23/17/2009 no.lu toplantısında 92/2009 protokol numarası ile onay aldı (EK-14).

3.B. Çalışma 2- Şizofreni Hastalarının İzlem Değerlendirmeleri

3.B.1. Araştırmanın Tipi

İzlem çalışması boylamsal (longitudinal) bir kohort araştırması niteliğindedir.

3.B.2. Araştırmanın Yeri ve Zamanı

İzlem çalışması Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı'nda ve Dokuz Eylül Üniversitesi Sinirbilimler Anabilim Dalı'nda yürütüldü. İzlem çalışmasındaki görüşmeler Şubat 2010 - Mayıs 2018 tarihleri arasında gerçekleştirildi.

3.B.3. Araştırmanın Evreni ve Örneklemi

İzlem çalışmasına dâhil olan 50 kişilik hasta grubu, ilk çalışmaya alınan 135 hastadan ulaşılabilen ve izlem değerlendirmesine gelmeyi kabul eden hastalardan oluşturuldu.

İzlem değerlendirmesine alınan hastalar için çalışmaya alınma ölçütleri:

1. DSM-IV tanı ölçütlerine göre şizofreni tanısı almış olmak,
2. 18-65 yaş arası olmak,
3. En az ilkokul mezunu ve okuryazar olmak,
4. İzlem değerlendirmesine gelmeyi kabul etmek,
5. Nörobilişsel testlerin tamamını tamamlayabilecek düzeyde işbirliği kurabilmek.

İzlem değerlendirmesine alınan hastalar için çalışmaya dışlama ölçütleri:

1. Alkol ya da herhangi bir madde bağımlılığı olması,
2. Geçmişte ya da şu anda ek bir başka psikiyatrik ya da nörolojik tanısı olması.

İzlem değerlendirmesindeki tüm katılımcılar sözel olarak bilgilendirildi ve hepsinden yazılı bilgilendirilmiş onam formu alındı (EK-15).

3.B.4. Araştırmanın Değişkenleri

İki farklı zaman dilimi içerisinde (ilk değerlendirme / izlem değerlendirmesi) hastalardan alınacak her bir nörobilişsel ve sosyal bilişsel test skoru araştırmanın bağımlı değişkenini oluşturacaktır.

Hastaların iki farklı zaman dilimi içerisindeki yaşları, remisyon durumları, beden kütle endeksleri, tedavi modaliteleri, klinik bulguları ile cinsiyetleri, toplam eğitim yılları, hastalık süreleri, hastalık başlangıç yaşları, tedaviye başlamak için geçirdikleri süre bilgileri de araştırmanın bağımsız değişkenleri olacaktır.

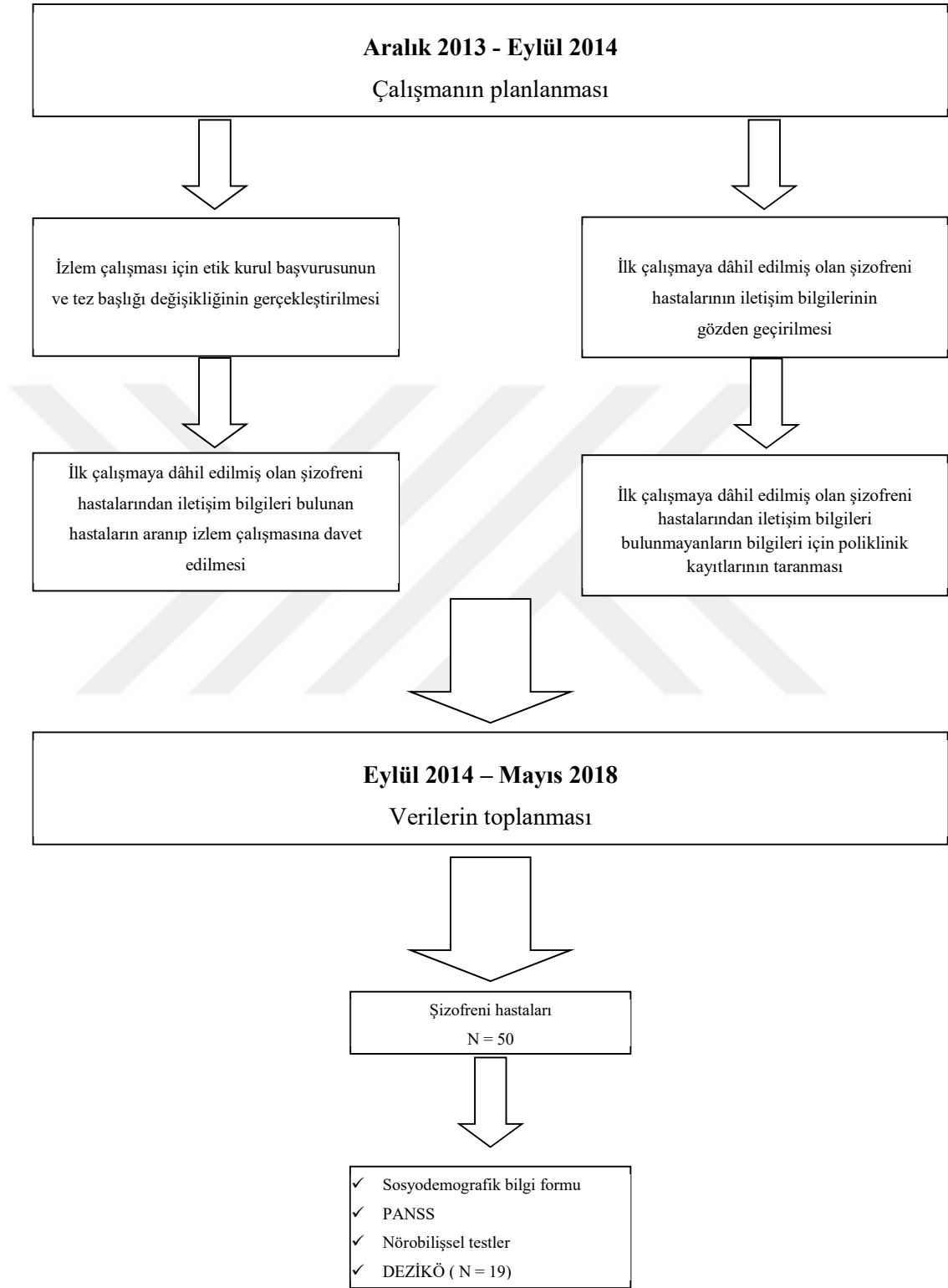
3.B.5. Veri Toplama Araçları

İlk çalışmada hastalara uygulanmış olan klinik değerlendirme ölçeği PANSS ile tüm nörobilişsel ve sosyal bilişsel testler yeniden uygulandı. Uygulanan tüm ölçek

ve testlere ilişkin ayrıntılı bilgiler 3.A.5. Veri Toplama Araçları başlığı altında aktarıldı.



3.B.6. Araştırma Planı ve Takvimi



Şekil 2. Çalışma 2'nin akış şeması

3.B.7. Verilerin Değerlendirilmesi

Tüm istatistiksel analizler IBM SPSS Statistics programının 20. sürümü ile gerçekleştirildi.

İzleme dâhil olan şizofreni hastalarına yönelik yapılan analizler aşağıda sıralanmaktadır:

1. İzlem çalışmasına katılmayı kabul eden ve etmeyen şizofreni hastalarının sosyodemografik ve klinik özellikleri açısından farklılaşıp farklılaşmadığını görmek için bağımsız-örneklem t testi, iki örneklem için Mann-Whitney U testi ve ki-kare testi kullanıldı.
2. İzlem çalışmasına katılmayı kabul eden şizofreni hastalarının ilk ve son değerlendirmedeki klinik bilgilerinin karşılaştırılması için bağımlı-örneklem t testi, Wilcoxon testi ve McNemar testi kullanıldı.
3. İzlem çalışmasına katılmayı kabul eden şizofreni hastalarının ilk ve son değerlendirmedeki nörobilişsel test puanları açısından farklılaşıp farklılaşmadığını görmek için bağımlı-örneklem t testi ve Wilcoxon testi kullanıldı.
4. Hastalara ait nörobilişsel test puanları ve belirti faktörlerini standardize hale getirmek için sürekli değişkenleri normale dönüştürmede iki basamaklı yaklaşım (233) kullanıldı. Bu yöntemle göre, her bir sürekli değişkenin kesirli sıralaması (fractional rank) alındı. Bu sıralama değerleri ters dağılım işlemlerinden (inverse distribution functions – Inverse DF) Idf.Normal komutu ile ortalama “0” ve standart sapma “1” özel değerleri kullanılarak normal dağılıma dönüştürüldü.
5. Hastalara ait nörobilişsel test puanları ve belirti faktörlerinin zaman içerisindeki değişimini ortaya çıkarmak için her bir belirti faktörü ve nörobilişsel testin izlemdeki ve ilk değerlendirmeki puanlarının normal dağılım değerleri arasındaki farkı alındı.
6. Benzer işlevleri değerlendiren testlerin standardize puanları toplanıp ortalamaları alınarak yedi nörobilişsel işlev alanı elde edildi. Bu işlev alanları işleme hızı, görsel bellek, dil, yürütücü işlevler, dikkat, öğrenme ve bellek, işleyen bellek olarak isimlendirildi. Puanlar toplanırken, yüksek değerlerin

daha düşük performans ifade ettiği test puanları (örn. TMT, Stroop Testi kelime-renk enterferans, WCST perseveratif hata yüzdesi) “-1” ile çarpıldı. Nörobilişsel işlev alanlarını oluşturan testlerin isimleri ve testlerin hangi puanlarının kullanıldığı Tablo 2’de sunulmaktadır.

7. Nörobilişsel işlev alanlarını oluşturan tüm testlerin puanları toplanıp ortalamaları alınarak da toplam nörobilişsel işlev puanı hesaplandı.
8. Hastaların nörobilişsel işlev alanlarındaki performanslarında zaman içerisinde ortaya çıkan farklılıkları etkileyen faktörleri görmek üzere tekrarlayan ölçümler için ANOVA analizleri (repeated measures ANOVA) yapıldı.
9. Hastaların ilk değerlendirmedeki klinik bulguları ve demografik değişkenleri arasındaki, nörobilişsel işlev alanı değişkenleri ile demografik değişkenleri arasındaki ve nörobilişsel işlev alanı değişkenleri ile klinik bulguları arasındaki ilişkilere dair analizler Pearson korelasyon katsayısı kullanılarak gerçekleştirildi. Yöntem için Byer’in (234) çalışmasından yararlanıldı.
10. Hastaların klinik bulgularındaki değişim ile demografik değişkenleri arasındaki, nörobilişsel işlev alanlarındaki performans değişimleri ile demografik değişkenleri arasındaki ve klinik bulgularındaki değişim ile nörobilişsel işlev alanlarındaki performans değişkenleri arasındaki ilişkilerin analizinde de Pearson korelasyon katsayısı kullanıldı. Yöntem için Byer’in çalışmasından (234) yararlanıldı.

3.B.8. Araştırmanın Sınırlılıkları

Her ne kadar boylamsal bir çalışma olması nedeniyle şizofreni hastalarının bilişsel becerilerine dair zaman içerisindeki seyri ortaya koyma gücü yüksek bir çalışma olsa da, ilk çalışmada alınan sağlıklı gönüllülerin sayılarının yetersiz (N=51) ve bu nedenle de veri kaybı riskinin yüksek olmasından dolayı sağlıklı gönüllülerin izlem değerlendirmelerinin yapılamaması araştırmanın kısıtlılığıdır. Hastaların performanslarının zaman içerisindeki değişimlerinin sağlıklı kontrollerin performans değişimleri ile karşılaştırılamaması araştırmanın sonuçlarının genellenebilirliğinde kısıtlılığa neden oluşturabilecektir.

Bir diğ er sınırlılık ise, izlem çalışmasına katılmayı kabul eden hasta oranının %48,1’de kalmış olmasıdır. İlk çalışmadaki örneklemini temsil edebilmesi için bu oranın daha yüksek olması gerekmektedir birlikte, hem BULGULAR hem de TARTIşMA bölümlerinde daha ayrıntılı belirtildiği gibi, hasta kayıplarına yol açan birbirinden farklı sebepler (red, adres-telefon bilgilerine ulaşamama, vefat) olsa da, bu kayıpta en büyük nedenlerin hastaların güncel iletişim bilgilerine ulaşılamaması ve red (sırasıyla %23,0 ve %22,2 oranlarıyla) olduğu görüldü. İlk çalışmaya alınan 135 şizofreni hastasının, yalnızca %48,1’inin izlem çalışmasına katılması ve dolayısıyla da ilk örneklemin yeterince temsil edilememesinin araştırmanın sonuçlarının genellenebilirliğinde kısıtlılığa neden olabileceği düşünüldü.

3.B.9. Etik Kurul Onayı

 ikinci  alışma, Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu’ndan 05.02.2014 tarih ve KARAR 06 sayı ile kabul alan “şizofrenide Bilişsel ve Sosyal Bilişsel Bozulma: 4 Yıllık İzlem  alışması” yeni tez konusu ile alınan hastalara ait verilerden oluşturuldu.

Araştırma “Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu” tarafından 09.01.2014 tarih ve 2014/02-25 karar numarası ile onay aldı (EK-16).

Tablo 2: Nörobilişsel işlev alanlarını oluşturan testler ve testlere ait puanlar

İşleme hızı (speed of processing)	Görsel bellek (visual memory)	Dil (language)	Yürütücü işlevler (executive functions)	Dikkat (attention)	Öğrenme ve bellek (learning and memory)	İşleyen bellek (working memory)
• Kategori Akıcılık Testi - Toplam Puanı • TMT - A Puanı • Sayı Sembol Testi - Toplam Puanı	• VR I - Puanı • VR II - Puanı	• COWA - Toplam Puanı • Kategori Akıcılık Testi - Toplam Puanı	• WCST - Perseveratif Hata Yüzdesi Puanı • Stroop Testi - Kelime-Renk Enterferans Puanı • TMT- B Puanı • COWA - Toplam Puanı	• TMT- A Puanı • Sayı Menzili Testi - Toplam Puanı • Sayı Sembol Testi - Toplam Puanı	• RAVLT - 5. Deneme Puanı • RAVLT - 7. Deneme Puanı	• Sayı Menzili Testi - Geriye Doğru Puanı • ACT - Toplam Puanı
(235)	(236,237)	(236,237)	(238)	(238)	(239)	(192)

RAVLT: Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi, **VR I&II:** Görsel Kopyalama Testi anlık ve gecikmeli hatırlama, **ACT:** İşitsel Üçlü Sessiz Harf Sıralaması Testi, **TMT:** İz Sürme Testi, **WCST:** Wisconsin Kart Eşleme Testi, **COWA:** Kontrollü Kelime Çağırışım Testi

4. BULGULAR

4.A. Çalışma 1- Şizofreni Hastalarının Nörobilişsel Test Performanslarındaki Bozulma: Hastaların Sağlıklı Gönüllüler ile ve Remisyon Durumu, Klorazepin Kullanımı, Hastalık Başlangıç Yaşı, Tedavi Durumu Grupları Açısından Karşılaştırmaları

4.A.1. Sosyodemografik ve Klinik Özellikler

4.A.1.1. Sosyodemografik Özellikler

Çalışmaya 135 şizofreni tanılı hasta ve 51 sağlıklı gönüllü kontrol alındı. Her iki grubun sosyodemografik özellikler karşılaştırmaları Tablo 3'te sunulmaktadır. Şizofreni hastalarının yaş ortalaması, sağlıklı gönüllülerin yaş ortalamasından istatistiksel olarak farklı bulunmadı ($p>0.05$). Toplam eğitim yılı açısından da şizofreni hastaları ve sağlıklı gönüllülerin arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı ($p>0.05$) Yine cinsiyet açısından da şizofreni hastaları ve sağlıklı gönüllüler arasında istatistiksel bir fark gözlenmedi ($p>0.05$).

Şizofreni hastalarının yaş ortalaması 37.26, kontrollerin ise 34.59 olarak bulundu. Hasta grubun toplam eğitim yılı 11.01 iken, kontrollerin 11.80 olarak saptandı. Şizofreni hastalarının 73'ü erkek (%54,1), 62'si kadın (%45,9); sağlıklı gönüllülerin ise 29'u erkek (%56,9), 22'si kadındı (%43,1).

Tablo 3: Şizofreni hastaları ve kontrollerin sosyodemografik özellikleri

		Şizofreni hastası (N= 135)	Sağlıklı gönüllü (N= 51)	İstatistiksel analiz
Yaş (ortalama $\pm$ SS)		37.26 (11.39)	34.59 (14.26)	$t(184)= -1.33$ $p= 0.186$
Cinsiyet	Kadın	62 (%45,9)	22 (%43,1)	$\chi^2 (1)= 0.12$ $p= 0.733$
	Erkek	73 (%54,1)	29 (%56,9)	
Toplam eğitim yılı (ortalama $\pm$ SS)		11.01 (3.45)	11.80 (3.33)	$t(184)= 1.42$ $p= 0.158$

N: Katılımcı sayısı, SS: Standart sapma

4.A.1.2. Klinik Özellikler

Şizofreni hastalarının klinik özellikleri Tablo 4'te sunulmaktadır.

Hastalık başlangıç yaşı ortalaması 23.11 olarak bulunurken, hastalık süresi ortalaması 13.89 yıl olarak belirlendi. TGPS ortalamasının ise 50.04 hafta olduğu görüldü. Hastaların 42'sinin (%31,3)'ü remisyonunda, 92'sinin (%68,7) remisyonunda olmadığı görüldü. Hastaların 70'i (%53,4) tek ilaç tedavisi alırken, 61'i (%46,6) çoklu tedavi almaktaydı. Hastaların 37'si (%28,2) klozapin kullanırken, 94'ü (%71,8) klozapin tedavisi almamaktaydı. Hastaların PANSS Pozitif Belirtiler alt ölçeği ortalaması 14.11, Negatif Belirtiler alt ölçeği ortalaması 18.17, Genel Psikopatoloji alt ölçeği ortalaması 32.75, PANSS toplam puan ortalaması ise 65.23 olarak bulundu.

Tablo 4: Şizofreni hastalarının klinik özellikleri

		Şizofreni hastaları (N= 135)
Hastalık başlangıç yaşı (ortalama ± SS)		23.11 (7.46)
Hastalık süresi (yıl) (ortalama ± SS)		13.89 (9.19)
Tedavisiz geçen süre (hafta) (ortalama ± SS)		50.04 (88.71)
Remisyon	Var	42 (%31,3)
	Yok	92 (%68,7)
Tedavi modalitesi	Tekli tedavi	70 (%53,4)
	Çoklu tedavi	61 (%46,6)
Klozapin kullanımı	Var	37 (%28,2)
	Yok	94 (%71,8)
PANSS Pozitif (ortalama ± SS)		14.11 (5.94)
PANSS Negatif (ortalama ± SS)		18.17 (5.99)
PANSS Genel Psikopatoloji (ortalama ± SS)		32.75 (8.46)
PANSS Toplam (ortalama ± SS)		65.23 (17.54)

N: Katılımcı sayısı, SS: Standart sapma, PANSS: Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği

4.A.2. Sağlıklı Gönüllüler ve Şizofreni Hastalarının Nörobilişsel Test Karşılaştırmaları

Şizofreni hastaları ve sağlıklı gönüllü kontrollerin tüm nörobilişsel testlerden elde ettikleri puanlara ilişkin karşılaştırmaları Tablo 5, Tablo 6, Tablo 7 ve Tablo 8’de sunulmaktadır.

4.A.2.1. Bellek Testleri Karşılaştırmaları

Her iki grubun RAVLT’den elde edilen puanları karşılaştırıldığında, aşırı yük koşulundaki anlık kelime uzamı (1. tekrar), son öğrenme edinim düzeyi (5. tekrar), toplam öğrenme (1-5 arası tüm tekrarların toplamı), gecikmeli hatırlama (7. tekrar) ve tanıma puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0.01$). Buna göre, şizofreni hastalarının bahsedilen puanlar açısından sağlıklı gönüllülerden daha düşük performans sergiledikleri görülmektedir.

Grupların Görsel Üretim Testi hemen hatırlama, gecikmeli hatırlama bölümlerinden ve toplamda elde ettikleri puanlar açısından da istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0.01$). Buna göre, şizofreni hastalarının görsel belleğe ilişkin anlık, gecikmeli ve toplam hatırlama performanslarının sağlıklı kontrollere kıyasla daha düşük olduğu görülmektedir.

ACT toplam puanı karşılaştırıldığında ise, yine gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0.01$). Buna göre, şizofreni hastalarının kısa-süreli işitsel sözel belleği ve bölünmüş dikkat/işleyen belleği değerlendirdiği düşünülen bu testteki performanslarının da sağlıklı kontrollere göre daha düşük olduğu saptandı.

İki grup arasındaki farklar Tablo 5’te sunulmaktadır.

Tablo 5: Şizofreni hastaları ve kontrollerin bellek testleri puan karşılaştırmaları

	Şizofreni hastası (N= 135)	Sağlıklı gönüllü (N= 51)	İstatistiksel analiz
RAVLT 1 (ortalama ± SS)	5.75 (1.83)	7.18 (2.12)	$t(183)= 4.53$ $p<0.001$
RAVLT 5 (ortalama ± SS)	9.57 (2.62)	12.31 (1.98)	$U= 1339.50$ $z= -6.42$ $p<0.001$
RAVLT 1'den 5'e toplam (ortalama ± SS)	40.58 (10.17)	51.49 (9.05)	$t(183)= 6.71$ $p<0.001$
RAVLT 7 (ortalama ± SS)	7.50 (2.95)	10.80 (2.62)	$t(183)= 7.02$ $p<0.001$
RAVLT tanıma (ortalama ± SS)	10.98 (3.06)	13.27 (2.06)	$U= 1776.50$ $z= -5.08$ $p<0.001$
VR hemen hatırlama (ortalama ± SS)	27.05 (9.49)	34.69 (6.34)	$U= 1672.50$ $z= -5.32$ $p<0.001$
VR gecikmeli hatırlama (ortalama ± SS)	21.26 (11.24)	32.45 (7.02)	$U= 1421.00$ $z= -6.10$ $p<0.001$
VR toplam (ortalama ± SS)	47.59 (20.57)	67.14 (12.48)	$U= 1463.00$ $z= -6.05$ $p<0.001$
ACT (ortalama ± SS)	39.20 (9.29)	48.04 (7.15)	$t(182)= 6.13$ $p<0.001$

N: Katılımcı sayısı, SS: Standart sapma, RAVLT: Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi, VR: Görsel Kopyalama Testi, ACT: İşitsel Üçlü Sessiz Harf Sıralaması Testi

4.A.2.2. Dikkat Testleri Karşılaştırmaları

Sayı Menzili Testi İleri Sayı Menzili bölümü puanları açısından şizofreni hastaları ve sağlıklı kontrollerin arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmazken ($p>0.05$); Geri Sayı Menzili ve toplam puanlar açısından iki grubun birbirinden farklılaştığı gözlemlendi ($p<0.01$). Buna göre, şizofreni hastalarının basit ezberlemeye dayalı hatırlama becerisi gerektiren İleri Sayı Menzili görevinde sağlıklı kontrollere yakın performans gösterdiği; daha fazla zihinsel değişimleme ve görselleştirme gerektiren Geri Sayı Menzili bölümünde ise daha düşük performans sergilediği gözlemlendi. İşitsel dikkat ve kısa süreli akılda tutma becerisini değerlendirdiği

düşünülen testin toplam puanları açısından da hastaların kontrollere kıyasla daha düşük performans sergiledikleri saptandı.

TMT A ve B bölümleri puanları açısından da hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar bulundu ($p<0.01$). Buna göre, bölünmüş dikkati değerlendirdiği düşünülen bu testte şizofreni hastalarının testi tamamlama sürelerinin kontrollere kıyasla daha uzun olduğu görüldü.

Hasta ve kontrol gruplarının Sayı Sembol Testi puanları açısından da istatistiksel olarak farklılaştığı saptandı ($p<0.01$). Karmaşık dikkat becerisini değerlendirdiği düşünülen bu testte, şizofreni hastalarının performanslarının kontrollere kıyasla daha düşük olduğu görüldü.

Gruplar arasındaki farklar Tablo 6’da sunulmaktadır.

Tablo 6: Şizofreni hastaları ve kontrollerin dikkat testleri puan karşılaştırmaları

	Şizofreni hastası (N= 135)	Sağlıklı gönüllü (N= 51)	İstatistiksel analiz
Sayı menzili – ileri (ortalama $\pm$ SS)	5.67 (1.91)	6.12 (2.30)	$t(183)= 1.34$ $p= 0.182$
Sayı menzili – geri (ortalama $\pm$ SS)	4.69 (2.06)	6.24 (2.35)	$t(183)= 4.39$ $p<0.001$
Sayı menzili – toplam (ortalama $\pm$ SS)	10.36 (3.56)	12.37 (4.14)	$t(183)= 3.29$ $p= 0.001$
TMT-A süresi (ortalama $\pm$ SS)	64.14 (32.91)	40.37 (15.85)	$U= 1624.00$ $z= -5.47$ $p<0.001$
TMT-B süresi (ortalama $\pm$ SS)	181.25 (113.68)	98.41 (47.82)	$U= 1532.50$ $z= -5.79$ $p<0.001$
Sayı Sembol Testi (ortalama $\pm$ SS)	35.10 (11.25)	58.29 (16.74)	$t(183)= 10.86$ $p<0.001$

N: Katılımcı sayısı, SS: Standart sapma, TMT: İz Sürme Testi

4.A.2.3. Dil Testleri Karşılaştırmaları

COWA toplam puanları karşılaştırıldığında, şizofreni hastaları ve kontrollerin arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p<0.01$). Toplam tekrar (perseverasyon) puanı açısından da iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir

fark olduğu bulundu ($p<0.05$). Buna göre, sözel çağrışım akıcılığını değerlendirdiği düşünülen bu testte hastaların kontrollere kıyasla daha düşük performans sergiledikleri ve daha fazla sayıda kelime tekrarı yaptıkları gözlemlendi.

Gruplar arasındaki farklar Tablo 7’de sunulmaktadır.

Tablo 7: Şizofreni hastaları ve kontrollerin dil testleri puan karşılaştırmaları

	Şizofreni hastası (N= 135)	Sağlıklı gönüllü (N= 51)	İstatistiksel analiz
COWA (ortalama $\pm$ SS)	29.04 (11.33)	41.67 (14.13)	$t(183)= 6.21$ $p<0.001$
COWA perseverasyon (ortalama $\pm$ SS)	1.46 (2.09)	0.67 (0.91)	$U= 2813.50$ $z= -1.99$ $p= 0.047$

N: Katılımcı sayısı, SS: Standart sapma, COWA: Kontrollü Kelime Çağrışım Testi

4.A.2.4. Yürütücü İşlevler Testleri Karşılaştırmaları

WCST puanları açısından şizofreni hastaları ve sağlıklı kontroller karşılaştırıldığında, tamamlanan kategori sayısı, toplam yanlış cevap sayısı, perseveratif hata yüzdesi ($p<0.01$) ve toplam doğru cevap sayısı ($p<0.05$) puanları açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar bulundu. Yürütücü işlevlerin bir ölçütü olarak kabul edilen bu testte, şizofreni hastalarının daha az sayıda doğru cevap verdikleri ve daha az kategori tamamladıkları, daha yüksek oranda hatalı cevap verdikleri ve perseveratif hata yüzdelерinin daha yüksek olduğu gözlemlendi.

Şizofreni hastaları ve kontroller Stroop Testi Çapa Formu puanları açısından karşılaştırıldığında da, kutu renklerini söyleme, kendi belirttiği renk ile uyumsuz renklerde basılmış renk isimlerini okuma ve kendi belirttiği renk ile uyumsuz renklerde basılmış renk isimlerini okumadan basım rengini söyleme görevlerinde iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar olduğu bulundu ($p<0.01$). Enterferansa (bozucu etkiye) direnci değerlendirdiği düşünülen bu testte şizofreni hastalarının sağlıklı kontrollere kıyasla daha düşük performans sergiledikleri gözlemlendi.

Kategori Akıcılık Testi toplam puanı açısından bakıldığında da, şizofreni hastaları ve sağlıklı kontroller arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu belirlendi ($p<0.01$). Toplam tekrar (perseverasyon) puanı açısından ise iki grup

arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0.05$). Buna göre, sözel davranışın yürütücü yönlerini değerlendirdiği düşünülen bu testte hastaların söyledikleri toplam hayvan ismi sayısının kontrollere kıyasla daha az olduğu gözlemlendi.

Gruplar arasındaki farklar Tablo 8’de sunulmaktadır.

Tablo 8: Şizofreni hastaları ve kontrollerin yürütücü işlevler testleri puan karşılaştırmaları

	Şizofreni hastası (N= 135)	Sağlıklı gönüllü (N= 51)	İstatistiksel analiz
WCST - kategori sayısı (ortalama $\pm$ SS)	2.57 (2.21)	4.31 (2.35)	$t(168)= 4.56$ $p<0.001$
WCST - toplam doğru (ortalama $\pm$ SS)	62.65 (16.87)	68.31 (13.51)	$t(168)= 2.08$ $p= 0.039$
WCST - toplam hata (ortalama $\pm$ SS)	58.96 (25.09)	36.63 (26.52)	$t(168)= -5.14$ $p<0.001$
WCST - perseveratif hata yüzdesi (ortalama $\pm$ SS)	24.10 (14.48)	15.65 (9.32)	$t(168)= -3.75$ $p<0.001$
Stroop - renk söyleme (ortalama $\pm$ SS)	46.31 (13.53)	36.73 (6.48)	$U= 1695.00$ $z= -5.25$ $p<0.001$
Stroop - kelime okuma (ortalama $\pm$ SS)	35.90 (12.98)	29.18 (5.22)	$U= 2267.00$ $z= -3.48$ $p= 0.001$
Stroop - enterferans (ortalama $\pm$ SS)	73.44 (35.63)	44.45 (31.65)	$U= 1401.00$ $z= -6.16$ $p<0.001$
Kategori akıcılık (ortalama $\pm$ SS)	16.99 (5.93)	23.14 (5.32)	$U= 1442.00$ $z= -6.08$ $p<0.001$
Kategori akıcılık perseverasyon sayısı (ortalama $\pm$ SS)	0.50 (1.13)	.49 (1.05)	$U= 3392.00$ $z= -0.10$ $p= 0.923$

N: Katılımcı sayısı, SS: Standart sapma, WCST: Wisconsin Kart Eşleme Testi

4.A.3. Şizofreni Hastalarının Remisyon Durumu, Klozapin Kullanımı, Hastalık Başlangıç Yaşı ve Tekli ya da Çoklu Tedavi Alma Grupları Açısından Nörobilişsel Test Karşılaştırmaları

4.A.3.1. Remisyonda Olan Şizofreni Hastalarının Remisyonda Olmayan Şizofreni Hastaları ve Sağlıklı Kontrollerle Nörobilişsel Test Karşılaştırmaları

Şizofreni hastaları, nörobilişsel test uygulamaları sırasındaki klinik değerlendirmeleri açısından remisyonunda olan ve remisyonunda olmayan şeklinde iki gruba ayrıldı. Tablo 9’da remisyonunda olan ve olmayan şizofreni hastaları ile sağlıklı kontrollerin sosyodemografik özellikleri açısından karşılaştırılması gösterilmektedir. Üç grubun da yaş, cinsiyet ve toplam eğitim yılı gibi özellikler açısından birbirinden farklılaşmadığı görüldü.

Tablo 9: Remisyonunda olan ve olmayan şizofreni hastalarının ve kontrollerin sosyodemografik özellikleri

		Remisyonunda olan şizofreni hastaları (N= 42)	Remisyonunda olmayan şizofreni hastaları (N= 92)	Sağlıklı kontroller (N= 51)	İstatistiksel analiz
Yaş (ortalama ± SS)		36.88 (11.09)	37.40 (11.63)	34.59 (14.26)	$F(2,182)= 0.89$ $p= 0.415$
Cinsiyet	Kadın	22 (%52,4)	39 (%42,4)	22 (%43,1)	$\chi^2(2)= 1.25$ $p= 0.536$
	Erkek	20 (%47,6)	53 (%57,6)	29 (%56,9)	
Toplam eğitim yılı (ortalama ± SS)		11.86 (3.40)	10.62 (3.44)	11.80 (3.33)	$F(2,182)= 2.92$ $p= 0.056$

N: Katılımcı sayısı, SS: Standart sapma

Tablo 10’da remisyonunda olan ve olmayan şizofreni hastalarının klinik özelliklerinin karşılaştırılması sunulmaktadır. Her iki hasta grubu, hastalık başlangıç yaşı, hastalık süresi, tedavisiz geçen süre, tedavi modalitesi ve klozapin kullanımı açısından birbirinden farklı bulunmazken; remisyonunda olan hastaların PANSS puanlarının remisyonunda olmayan hastalardan istatistiksel olarak anlamlı düzeylerde daha düşük olduğu gözlemlendi.

Tablo 10: Remisyonda olan ve olmayan şizofreni hastalarının klinik özellikleri

	Remisyonda olan şizofreni hastaları (N= 42)	Remisyonda olmayan şizofreni hastaları (N= 92)	İstatistiksel analiz
Hastalık başlangıç yaşı (ortalama ± SS)	23.88 (6.70)	22.71 (7.76)	$t(131)= 0.84$ $p= 0.402$
Hastalık süresi (yıl) (ortalama ± SS)	12.90 (8.70)	14.42 (9.40)	$U= 1738.50$ $z= -0.84$ $p= 0.403$
Tedavisiz geçen süre (hafta) (ortalama ± SS)	54.62 (92.27)	47.91 (87.45)	$U= 1750.50$ $z= -0.68$ $p= 0.494$
Tedavi modalitesi	Tekli Tedavi	21 (%51,2)	$X^2 (1)= 0.17$ $p= 0.683$
	Çoklu Tedavi	20 (%48,8)	
Klozapin kullanımı	Var	8 (%19,5)	$X^2 (1)= 2.00$ $p= 0.157$
	Yok	33 (%80,5)	
PANSS Pozitif (ortalama ± SS)	9.69 (2.62)	16.11 (5.90)	$t(132)= -6.75$ $p<0.001$
PANSS Negatif (ortalama ± SS)	13.07 (3.64)	20.66 (5.39)	$t(132)= -8.30$ $p<0.001$
PANSS Genel Psikopatoloji (ortalama ± SS)	25.79 (5.64)	36.12 (7.56)	$t(132)= -7.91$ $p<0.001$
PANSS Toplam (ortalama ± SS)	48.38 (9.87)	73.26 (14.50)	$t(132) = -10.09$ $p<0.001$

N: Katılımcı sayısı, SS: Standart sapma, PANSS: Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği

Remisyonda olan şizofreni hastalarının remisyonda olmayan hastalar ve sağlıklı kontrollerle nörobilişsel test karşılaştırmaları Tablo 11, Tablo 12, Tablo 13, Tablo 14, Tablo 15, Tablo 16, Tablo 17 ve Tablo 18’de sunulmaktadır.

Bellek Testleri Karşılaştırmaları

Remisyonda olan ve olmayan hastaların RAVLT puanları karşılaştırıldığında, aşırı yük koşulundaki anlık kelime uzamı (1. tekrar) ve tanıma puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$). Son öğrenme edinim düzeyi (5. tekrar), toplam öğrenme (1-5 arası tüm tekrarların toplamı) ve gecikmeli hatırlama (7.

tekrar) puanları açısından ise istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar saptandı ($p<0.05$). Buna göre, remisyonda olmayan hastaların anlık kelime uzamı ve tanıma performansları remisyonda olan hastaların performanslarına yakinken; son öğrenme edinim düzeyi, toplam öğrenme ve gecikmeli hatırlama performanslarının remisyonda olan hastaların performanslarına kıyasla daha düşük olduğu gözlemlendi.

Grupların Görsel Üretim Testi hemen hatırlama bölümünden ve toplamda elde ettikleri puanlar açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunurken ($p<0.05$), gecikmeli hatırlama performansı açısından istatistiksel farklılık saptanmadı ($p>0.05$). Buna göre, remisyonda olmayan şizofreni hastalarının anlık ve toplam görsel bellek performanslarının remisyonda olanlara kıyasla daha düşük olduğu görüldü.

ACT toplam puanı karşılaştırıldığında ise, yine iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0.05$). Buna göre, remisyonda olmayan şizofreni hastalarının kısa-süreli işitsel sözel belleği ve bölünmüş dikkat/işleyen belleği değerlendirdiği düşünülen bu testteki performanslarının da remisyonda olanlara göre daha düşük olduğu saptandı.

İki grup arasındaki farklar Tablo 11’de sunulmaktadır.

Tablo 11: Remisyonda olan ve olmayan şizofreni hastalarının bellek testleri puan karşılaştırmaları

	Remisyonda olan şizofreni hastaları (N= 42)	Remisyonda olmayan şizofreni hastaları (N= 92)	İstatistiksel analiz
RAVLT 1 (ortalama ± SS)	6.07 (1.98)	5.60 (1.75)	$t(132)= 1.39$ $p= 0.166$
RAVLT 5 (ortalama ± SS)	10.36 (2.28)	9.21 (2.70)	$t(132)= 2.40$ $p= 0.018$
RAVLT 1'den 5'e toplam (ortalama ± SS)	43.76 (9.83)	39.13(10.05)	$t(132)= 2.49$ $p= 0.014$
RAVLT 7 (ortalama ± SS)	8.36 (2.86)	7.11 (2.92)	$t(132)= 2.31$ $p= 0.022$
RAVLT doğru tanıma (ortalama ± SS)	11.33 (3.19)	10.82 (3.01)	$t(132)= 0.91$ $p= 0.366$
VR hemen hatırlama (ortalama ± SS)	29.43 (9.21)	25.95 (9.46)	$t(131)= 1.99$ $p= 0.049$
VR gecikmeli hatırlama (ortalama ± SS)	23.71 (10.67)	20.13 (11.37)	$t(131)= 1.72$ $p= 0.088$
VR toplam (ortalama ± SS)	53.14 (18.99)	45.58 (20.42)	$t(131)= 2.03$ $p= 0.032$
ACT (ortalama ± SS)	41.74 (8.31)	38.03 (9.53)	$t(131)= 2.17$ $p= 0.014$

N: Katılımcı sayısı, SS: Standart sapma, RAVLT: Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi, VR: Görsel Kopyalama Testi, ACT: İşitsel Üçlü Sessiz Harf Sıralaması Testi

Remisyonda olan hastaların tüm bellek testlerinden elde ettikleri puanların sağlıklı kontrollere kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeylerde daha düşük olduğu bulundu. Remisyonda olan hastaların sözel öğrenme ve bellek, görsel bellek, kısa-süreli işitsel sözel bellek ve bölünmüş dikkat/işleyen bellek işlevleri, remisyonda olmayan hastalardan daha iyi iken, sağlıklı kontrollerle kıyaslandığında bu işlevlerdeki performans kayıplarının halen devam ettiği görüldü.

Remisyonda olan hastaların bellek testlerinden elde ettikleri puanların sağlıklı kontrollerle karşılaştırılması Tablo 12'de sunuludur.

Tablo 12: Remisyonda olan şizofreni hastaları ve kontrollerin bellek testleri puan karşılaştırmaları

	Remisyonda olan şizofreni hastaları (N= 42)	Sağlıklı kontroller (N= 51)	İstatistiksel analiz
RAVLT 1 (ortalama ± SS)	6.07 (1.98)	7.18 (2.12)	$t(91) = -2.58$ $p = 0.012$
RAVLT 5 (ortalama ± SS)	10.36 (2.28)	12.31 (1.98)	$U = 530.50$ $z = -4.22$ $p < 0.001$
RAVLT 1'den 5'e toplam (ortalama ± SS)	43.76 (9.83)	51.49 (9.05)	$t(91) = -3.94$ $p < 0.001$
RAVLT 7 (ortalama ± SS)	8.36 (2.86)	10.80 (2.62)	$t(91) = -4.30$ $p < 0.001$
RAVLT doğru tanıma (ortalama ± SS)	11.33 (3.19)	13.27 (2.06)	$U = 679.50$ $z = -3.07$ $p = 0.002$
VR hemen hatırlama (ortalama ± SS)	29.43 (9.21)	34.69 (6.34)	$U = 657.50$ $z = -3.20$ $p = 0.001$
VR gecikmeli hatırlama (ortalama ± SS)	23.71 (10.67)	32.45 (7.02)	$U = 541.50$ $z = -4.09$ $p < 0.001$
VR toplam (ortalama ± SS)	53.14 (18.99)	67.14 (12.48)	$U = 580.50$ $z = -3.79$ $p < 0.001$
ACT (ortalama ± SS)	41.74 (8.31)	48.04 (7.15)	$t(91) = -3.93$ $p < 0.001$

N: Katılımcı sayısı, SS: Standart sapma, RAVLT: Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi, VR: Görsel Kopyalama Testi, ACT: İşitsel Üçlü Sessiz Harf Sıralaması Testi

Dikkat Testleri Karşılaştırmaları

Sayı Menzili Testi İleri Sayı Menzili bölümü puanları ve toplam puanlar açısından remisyondaki ve remisyonda olmayan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark varken ($p < 0.05$); Geri Sayı Menzili açısından iki grubun birbirinden farklılaşmadığı gözlemlendi ($p > 0.05$). Buna göre, remisyonda olmayan şizofreni hastalarının basit ezberlemeye dayalı hatırlama becerisi gerektiren İleri Sayı Menzili görevinde remisyondaki hastalardan daha düşük performans sergilediği gözlemlendi. Daha fazla zihinsel değişimleme ve görselleştirme gerektiren Geri Sayı Menzili

bölümünde ise, remisyonda olmayan hastaların remisyondaki hastalarla farklılaşmadığı; ancak işitsel dikkat ve kısa süreli akılda tutma becerisini değerlendirdiği düşünülen testin toplam puanları açısından ise remisyonda olmayan hastaların, olanlara kıyasla daha düşük performans sergiledikleri saptandı.

TMT A bölümü puanları açısından iki grubun birbirinden farklılaşmadığı ($p>0.05$) ancak B bölümünde remisyonda olan ve olmayan hastaların puanları açısından istatistiksel olarak farklılık olduğu saptandı ($p<0.01$). B bölümünün özellikle bölünmüş dikkati değerlendirdiği düşünülen testte, remisyonda olmayan hastaların bu bölümü tamamlama sürelerinin remisyondaki hastalara kıyasla daha uzun olduğu görüldü.

Sayı Sembol Testi puanları açısından ise gruplar arasında istatistiksel olarak fark olmadığı saptandı ($p>0.05$). Karmaşık dikkat becerisini değerlendirdiği düşünülen bu testte, remisyonda olmayan hastaların performanslarının remisyondaki hastalara benzer olduğu görüldü.

Gruplar arasındaki farklar Tablo 13'te sunulmaktadır.

Tablo 13: Remisyonda olan ve olmayan şizofreni hastalarının dikkat testleri puan karşılaştırmaları

	Remisyonda olan şizofreni hastaları (N= 42)	Remisyonda olmayan şizofreni hastaları (N= 92)	İstatistiksel analiz
Sayı menzili – ileri (ortalama $\pm$ SS)	6.24 (1.89)	5.41 (1.87)	$t(132)= 2.36$ $p= 0.020$
Sayı menzili – geri (ortalama $\pm$ SS)	5.19 (2.16)	4.46 (1.99)	$t(132)= 1.93$ $p= 0.055$
Sayı menzili – toplam (ortalama $\pm$ SS)	11.43 (3.64)	9.87 (3.43)	$t(132)= 2.40$ $p= 0.018$
TMT-A süresi (ortalama $\pm$ SS)	60.83 (25.28)	65.67 (35.91)	$U= 1892.00$ $z= -0.09$ $p= 0.927$
TMT-B süresi (ortalama $\pm$ SS)	140.05 (76.53)	200.05 (122.92)	$U= 1306.00$ $z= -3.00$ $p= 0.003$
Sayı Sembol Testi (ortalama $\pm$ SS)	36.79 (10.53)	34.34 (11.53)	$t(132)= 1.17$ $p= 0.244$

N: Katılımcı sayısı, SS: Standart sapma, TMT: İz Sürme Testi

Remisyonda olan şizofreni hastalarının dikkat testleri puanları sağlıklı kontrollerle kıyaslandığında, Sayı Menzili Testi ileri doğru bölümü ve toplam puanlarının dışında kalan tüm test performanslarının istatistiksel olarak anlamlı düzeylerde sağlıklı kontrollerden daha düşük olduğu görüldü. Buna göre, remisyonda olan şizofreni hastalarının işitsel dikkat ve kısa süreli akılda tutma becerileri gerektiren testteki performansları remisyonda olmayanlara kıyasla daha iyi iken, sağlıklı kontrollerle kıyaslandığında da bu performanslarının sağlıklı kontrollere benzer olduğu gözlemlendi. Ancak, remisyonda olan hastaların basit, bölünmüş ve karmaşık dikkati değerlendiren testlerdeki performanslarının sağlıklı kontrollerden daha düşük olduğu bulundu.

Remisyonda olan hastaların dikkat testlerinden elde ettikleri puanların sağlıklı kontrollerle karşılaştırılması Tablo 14'te sunuludur.

Tablo 14: Remisyonda olan şizofreni hastalarının ve kontrollerin dikkat testleri puan karşılaştırmaları

	Remisyonda olan şizofreni hastaları (N= 42)	Sağlıklı kontroller (N= 51)	İstatistiksel analiz
Sayı menzili – ileri (ortalama ± SS)	6.24 (1.89)	6.12 (2.30)	$t(91)= 0.27$ $p= 0.786$
Sayı menzili – geri (ortalama ± SS)	5.19 (2.16)	6.24 (2.35)	$t(91)= -2.22$ $p= 0.029$
Sayı menzili – toplam (ortalama ± SS)	11.43 (3.64)	12.37 (4.14)	$t(91)= -1.15$ $p= 0.251$
TMT-A süresi (ortalama ± SS)	60.83 (25.28)	40.37 (15.85)	$U= 489.00$ $z= -4.50$ $p<0.001$
TMT-B süresi (ortalama ± SS)	140.05 (76.53)	98.41 (47.82)	$U= 593.50$ $z= -3.69$ $p<0.001$
Sayı Sembol Testi (ortalama ± SS)	36.79 (10.53)	58.29 (16.74)	$t(91)= -7.23$ $p<0.001$

N: Katılımcı sayısı, SS: Standart sapma, TMT: İz Sürme Testi

Dil Testleri Karşılaştırmaları

COWA toplam puanları karşılaştırıldığında, remisyonda olan ve olmayan hastaların arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı saptandı ($p>0.05$). Toplam tekrar (perseverasyon) puanı açısından da iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı bulundu ($p>0.05$). Buna göre, sözel çağrışım akıcılığını değerlendirdiği düşünülen bu testte iki grubun birbirine yakın performans sergiledikleri gözlemlendi.

Gruplar arasındaki karşılaştırmalar Tablo 15'te sunulmaktadır.

Tablo 15: Remisyonda olan ve olmayan şizofreni hastalarının dil testleri puan karşılaştırmaları

	Remisyonda olan şizofreni hastaları (N= 42)	Remisyonda olmayan şizofreni hastaları (N= 92)	İstatistiksel analiz
COWA (ortalama ± SS)	30.88 (11.38)	28.38 (11.98)	$t(132)= 1.14$ $p= 0.257$
COWA perseverasyon (ortalama ± SS)	1.38 (2.12)	1.42 (2.02)	$U= 1828.00$ $z= -0.53$ $p= 0.597$

N: Katılımcı sayısı, SS: Standart sapma, COWA: Kontrollü Kelime Çağrışım Testi

Remisyonda olan hastaların COWA performansları sağlıklı kontrollerle kıyaslandığında, toplam puan açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir fark görülürken; tekrar edilen kelime sayısı açısından bir fark bulunamadı. Buna göre remisyonadaki hastaların, söyledikleri toplam kelime sayısının sağlıklı kontrollere kıyasla daha düşük olduğu görüldü.

Remisyonda olan hastaların dil işlevlerini değerlendiren testten elde ettikleri puanların sağlıklı kontrollerle karşılaştırılması Tablo 16'da sunuludur.

Tablo 16: Remisyonda olan şizofreni hastaları ve kontrollerin dil testleri puan karşılaştırmaları

	Remisyonda olan şizofreni hastaları (N= 42)	Sağlıklı kontroller (N= 51)	İstatistiksel analiz
COWA (ortalama ± SS)	30.88 (11.38)	41.86 (13.95)	$t(91) = -4.10$ $p < 0.001$
COWA perseverasyon (ortalama ± SS)	1.38 (2.12)	0.67 (0.91)	$U = 933.00$ $z = -1.17$ $p = 0.242$

N: Katılımcı sayısı, SS: Standart sapma, COWA: Kontrollü Kelime Çağrışım Testi

Yürütücü İşlevler Testleri Karşılaştırmaları

WCST puanları açısından remisyonda olan ve olmayan şizofreni hastaları karşılaştırıldığında, tamamlanan kategori sayısı, toplam doğru ve toplam yanlış cevap sayısı, perseveratif hata yüzdesi puanları açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar bulunmadı ($p > 0.05$). Yürütücü işlevlerin bir ölçütü olarak kabul edilen bu testte, remisyonda olan ve olmayan şizofreni hastalarının performansı benzer olarak gözlemlendi.

Remisyonda olan ve olmayan şizofreni hastaları Stroop Testi Çapa Formu puanları açısından karşılaştırıldığında, kutu renklerini söyleme, kendi belirttiği renk ile uyumsuz renklerde basılmış renk isimlerini okuma ve kendi belirttiği renk ile uyumsuz renklerde basılmış renk isimlerini okumadan basım rengini söyleme görevlerinde iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar olduğu bulundu ($p < 0.05$). Enterferansa (bozucu etkiye) direnci değerlendirdiği düşünülen bu testte remisyonda olmayan hastaların olanlara kıyasla daha düşük performans sergiledikleri gözlemlendi.

Kategori Akıcılık Testi toplam puanı açısından bakıldığında ise, remisyonda olan ve olmayan şizofreni hastaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı belirlendi ($p > 0.05$). Toplam tekrar (perseverasyon) puanı açısından da iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p > 0.05$). Buna göre, sözel davranışın yürütücü yönlerini değerlendirdiği düşünülen bu testte remisyonda olan ve olmayan hastaların söyledikleri toplam hayvan ismi sayısının farklılaşmadığı gözlemlendi.

Gruplar arasındaki karşılaştırmalar Tablo 17’de sunulmaktadır.

Tablo 17: Remisyonda olan ve olmayan şizofreni hastalarının yürütücü işlevler testleri puan karşılaştırmaları

	Remisyonda olan şizofreni hastaları (N= 42)	Remisyonda olmayan şizofreni hastaları (N= 92)	İstatistiksel analiz
WCST - kategori sayısı (ortalama ± SS)	2.90 (2.30)	2.39 (2.15)	U= 1461.00 z= -1.20 p= 0.229
WCST - toplam doğru (ortalama ± SS)	65.62 (15.72)	61.09 (17.33)	t(120)= 1.42 p= 0.159
WCST - toplam hata (ortalama ± SS)	53.76 (25.52)	61.69 (24.58)	t(120)= -1.67 p= 0.098
WCST - perseveratif hata yüzdesi (ortalama ± SS)	22.43 (12.03)	24.98 (15.61)	t(120)= -0.92 p= 0.358
Stroop - renk söyleme (ortalama ± SS)	42.19 (9.77)	48.21 (14.62)	U= 1369.00 z= -2.63 p= 0.009
Stroop - kelime okuma (ortalama ± SS)	32.69 (11.72)	37.38 (13.33)	U= 1395.00 z= -2.50 p= 0.012
Stroop - enterferans (ortalama ± SS)	65.55 (35.24)	77.08 (35.41)	U= 1477.00 z= -2.10 p= 0.036
Kategori akıcılık (ortalama ± SS)	17.90 (6.02)	16.58 (5.87)	t(132)= 1.21 p= 0.230
Kategori akıcılık perseverasyon sayısı (ortalama ± SS)	0.74 (1.68)	0.39 (0.74)	U= 1835.50 z= -0.59 p= 0.559

N: Katılımcı sayısı, SS: Standart sapma, WCST: Wisconsin Kart Eşleme Testi

Remisyonda olan şizofreni hastalarının, WCST’nin kategori sayısı, toplam hata, perseveratif hata yüzdesi puanları; Stroop testi renk söyleme ve enterferans puanları ve Kategori Akıcılık Testi toplam puanı açısından sağlıklı kontrollerden istatistiksel olarak anlamlı düzeylerde daha düşük performans gösterdikleri görüldü. Remisyonda olan hastalar, Stroop Testi kelime okuma (kendi belirttiği renk ile uyumsuz renklerde basılmış renk isimlerini okuma) görevinde ise, remisyonda olmayan hastalardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek performans gösterirken, sağlıklı kontrollere yakın performans sergilediği gözlemlendi.

Remisyonda olan hastaların yürütücü işlevlerini değerlendiren testlerden elde ettikleri puanların sağlıklı kontrollerle karşılaştırılması Tablo 18’de sunuludur.

Tablo 18: Remisyonda olan şizofreni hastaları ve kontrollerin yürütücü işlevler testleri puan karşılaştırmaları

	Remisyonda olan şizofreni hastaları (N= 42)	Sağlıklı kontroller (N= 51)	İstatistiksel analiz
WCST - kategori sayısı (ortalama ± SS)	2.90 (2.30)	4.31 (2.35)	$t(88) = -2.86$ $p = 0.005$
WCST - toplam doğru (ortalama ± SS)	65.62 (15.72)	68.31 (13.51)	$t(88) = -0.87$ $p = 0.384$
WCST - toplam hata (ortalama ± SS)	53.76 (25.52)	36.63 (26.52)	$t(88) = 3.11$ $p = 0.003$
WCST - perseveratif hata yüzdesi (ortalama ± SS)	22.43 (12.03)	15.65 (9.32)	$t(88) = 3.01$ $p = 0.003$
Stroop - renk söyleme (ortalama ± SS)	42.19 (9.77)	36.73 (6.48)	$t(91) = 3.23$ $p = 0.002$
Stroop - kelime okuma (ortalama ± SS)	32.69 (11.72)	29.18 (5.22)	$U = 944.00$ $z = -0.98$ $p = 0.326$
Stroop - enterferans (ortalama ± SS)	65.55 (35.24)	44.45 (31.65)	$U = 576.50$ $z = -3.82$ $p < 0.001$
Kategori akıcılık (ortalama ± SS)	17.90 (6.02)	23.14 (5.32)	$U = 539.00$ $z = -4.12$ $p < 0.001$
Kategori akıcılık perseverasyon sayısı (ortalama ± SS)	0.74 (1.68)	0.49 (1.05)	$U = 1042.00$ $z = -0.28$ $p = 0.781$

N: Katılımcı sayısı, SS: Standart sapma, WCST: Wisconsin Kart Eşleme Testi

4.A.3.2. Klozapin (Clozapine) Kullanan ve Kullanmayan Şizofreni Hastalarının Nörobilişsel Test Karşılaştırmaları

Şizofreni hastaları, nörobilişsel test uygulamaları sırasındaki klozapin kullanımları açısından kullanan ve kullanmayan şeklinde iki gruba ayrıldı. Tablo 19’da her iki hasta grubunun sosyodemografik ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması sunulmaktadır. Klozapin kullanan ve kullanmayan hastalar yaş, toplam eğitim yılı,

cinsiyet, hastalık süresi, tedavisiz geçen süre, tedavi modalitesi, remisyon durumu ve PANSS puanları açısından birbirinden farklı bulunmazken; klozapin kullanan hastaların hastalık başlangıç yaşlarının kullanmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha küçük olduğu görüldü.

Tablo 19: Klozapin kullanan ve kullanmayan şizofreni hastalarının sosyodemografik ve klinik özellikleri

		Klozapin kullanan şizofreni hastaları (N= 37)	Klozapin kullanmayan şizofreni hastaları (N= 94)	İstatistiksel analiz
Yaş		35.51 (10.78)	38.10 (11.70)	$t(129) = -1.16$ $p = 0.247$
Toplam eğitim yılı		11.16 (3.09)	10.87 (3.53)	$t(129) = 0.44$ $p = 0.662$
Cinsiyet	Kadın	16 (%43,2)	43 (%45,7)	$\chi^2 (1) = 0.07$ $p = 0.796$
	Erkek	21 (%56,8)	51 (%54,3)	
Hastalık başlangıç yaşı (ortalama $\pm$ SS)		20.81 (7.08)	23.99 (7.49)	$t(128) = -2.22$ $p = 0.028$
Hastalık süresi (yıl) (ortalama $\pm$ SS)		14.38 (7.19)	13.83 (9.80)	$U = 1545.50$ $z = -0.90$ $p = 0.366$
Tedavisiz geçen süre (hafta) (ortalama $\pm$ SS)		30.70 (49.38)	58.57 (100.56)	$U = 1487.00$ $z = -1.12$ $p = 0.261$
Tedavi modalitesi	Tekli Tedavi	18 (%48,6)	52 (%55,3)	$\chi^2 (1) = 0.48$ $p = 0.491$
	Çoklu Tedavi	19 (%51,4)	42 (%44,7)	
Remisyon durumu	Var	8 (%22,2)	33 (%35,1)	$\chi^2 (1) = 2.00$ $p = 0.157$
	Yok	28 (%77,8)	61 (%64,9)	
PANSS Pozitif (ortalama $\pm$ SS)		14.97 (6.62)	13.77 (5.67)	$t(128) = 1.04$ $p = 0.303$
PANSS Negatif (ortalama $\pm$ SS)		18.94 (6.12)	18.13 (6.09)	$t(128) = 0.68$ $p = 0.496$
PANSS Genel Psikopatoloji (ortalama $\pm$ SS)		33.31 (8.59)	32.67 (8.62)	$t(128) = 0.67$ $p = 0.502$
PANSS Toplam (ortalama $\pm$ SS)		68.33 (18.79)	64.62 (17.32)	$t(128) = 1.07$ $p = 0.287$

N: Katılımcı sayısı, SS: Standart sapma, PANSS: Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği

Klozapin kullanan ve kullanmayan hastaların nörobilişsel test karşılaştırmaları Tablo 20, Tablo 21, Tablo 22 ve Tablo 23’te sunulmaktadır.

Bellek Testleri Karşılaştırmaları

Her iki grubun RAVLT puanları karşılaştırıldığında, yalnızca aşırı yük koşulundaki anlık kelime uzamı (1. tekrar) puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu ($p<0.05$). Testin son öğrenme edinim düzeyi (5. tekrar), toplam öğrenme (1-5 arası tüm tekrarların toplamı), gecikmeli hatırlama (7. tekrar) ve tanıma puanları açısından ise gruplar arasında herhangi bir istatistiksel fark bulunmadı ($p>0.05$). Buna göre, klozapin kullanan hastaların anlık kelime uzamı performanslarının, kullanmayan hastalara kıyasla daha düşük olduğu belirlendi.

Grupların Görsel Üretim Testi hemen hatırlama, gecikmeli hatırlama bölümlerinden ve toplamda elde ettikleri puanlar açısından istatistiksel farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

ACT toplam puanı karşılaştırıldığında da, klozapin kullanan ve kullanmayan hastaların puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$).

İki grup arasındaki karşılaştırmalar Tablo 20’de sunulmaktadır.

Tablo 20: Klozapin kullanan ve kullanmayan şizofreni hastalarının bellek testleri puan karşılaştırmaları

	Klozapin kullanan şizofreni hastaları (N= 36)	Klozapin kullanmayan şizofreni hastaları (N= 94)	İstatistiksel analiz
RAVLT 1 (ortalama ± SS)	5.17 (1.65)	5.96 (1.88)	$t(128) = -2.22$ $p = 0.029$
RAVLT 5 (ortalama ± SS)	9.28 (3.07)	9.70 (2.46)	$t(128) = -0.82$ $p = 0.413$
RAVLT 1'den 5'e toplam (ortalama ± SS)	38.50 (10.99)	41.45 (9.90)	$t(128) = -1.47$ $p = 0.143$
RAVLT 7 (ortalama ± SS)	6.94 (2.50)	7.69 (3.12)	$t(128) = -1.29$ $p = 0.200$
RAVLT doğru tanıma (ortalama ± SS)	10.56 (3.60)	11.07 (2.88)	$t(128) = -0.86$ $p = 0.393$
VR hemen hatırlama (ortalama ± SS)	25.14 (9.13)	27.77 (9.54)	$t(127) = -1.40$ $p = 0.163$
VR gecikmeli hatırlama (ortalama ± SS)	19.43 (10.76)	21.97 (11.35)	$t(127) = -1.15$ $p = 0.254$
VR toplam (ortalama ± SS)	42.16 (21.20)	49.73 (19.95)	$t(129) = -1.92$ $p = 0.057$
ACT (ortalama ± SS)	38.00 (10.50)	39.44 (8.71)	$t(127) = -0.80$ $p = 0.428$

N: Katılımcı sayısı, SS: Standart sapma, RAVLT: Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi, VR: Görsel Kopyalama Testi, ACT: İşitsel Üçlü Sessiz Harf Sıralaması Testi

Dikkat Testleri Karşılaştırmaları

Grupların Sayı Menzili Testi'nin İleri Sayı Menzili, Geri Sayı Menzili bölümleri ve toplam puanları açısından istatistiksel farklılıklar saptanmadı ($p > 0.05$).

TMT A ve B bölümlerini tamamlama süreleri açısından ve yine Sayı Sembol Testi puanları açısından da klozapin kullanan ve kullanmayan hastaların puanları arasında da istatistiksel olarak anlamlı farklar bulunmadı ($p > 0.05$).

İki grup arasındaki karşılaştırmalar Tablo 21'de sunulmaktadır.

Tablo 21: Klozapin kullanan ve kullanmayan şizofreni hastalarının dikkat testleri puan karşılaştırmaları

	Klozapin kullanan şizofreni hastaları (N= 36)	Klozapin kullanmayan şizofreni hastaları (N= 94)	İstatistiksel analiz
Sayı menzili – ileri (ortalama ± SS)	5.39 (1.64)	5.80 (1.99)	$t(128) = -1.10$ $p = 0.275$
Sayı menzili – geri (ortalama ± SS)	4.56 (2.06)	4.76 (2.10)	$U = 1634.00$ $z = -0.31$ $p = 0.760$
Sayı menzili – toplam (ortalama ± SS)	9.94 (3.34)	10.55 (3.66)	$t(128) = -0.87$ $p = 0.387$
TMT-A süresi (ortalama ± SS)	59.94 (30.24)	66.63 (34.07)	$U = 1508.00$ $z = -0.87$ $p = 0.383$
TMT-B süresi (ortalama ± SS)	187.89 (96.70)	178.65 (121.20)	$U = 1536.50$ $z = -0.81$ $p = 0.418$
Sayı Sembol Testi (ortalama ± SS)	35.28 (9.47)	34.95 (12.08)	$t(128) = 0.148$ $p = 0.883$

N: Katılımcı sayısı, SS: Standart sapma, TMT: İz Sürme Testi

Dil Testleri Karşılaştırmaları

COWA toplam puanları karşılaştırıldığında, klozapin kullanan ve kullanmayan hastaların arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı saptandı ($p > 0.05$). Toplam tekrar (perseverasyon) puanı açısından ise iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu bulundu ($p < 0.05$). Buna göre, klozapin kullanan hastaların kullanmayan hastalardan daha fazla kelime tekrarı yaptığı gözlemlendi.

Gruplar arasındaki karşılaştırmalar Tablo 22’de sunulmaktadır.

Tablo 22: Klozapin kullanan ve kullanmayan şizofreni hastalarının dil testleri puan karşılaştırmaları

	Klozapin kullanan şizofreni hastaları (N= 36)	Klozapin kullanmayan şizofreni hastaları (N= 94)	İstatistiksel analiz
COWA (ortalama ± SS)	31.39 (12.89)	28.12 (11.43)	$t(128)= 1.41$ $p= 0.161$
COWA perseverasyon (ortalama ± SS)	2.28 (2.76)	1.14 (1.63)	$U= 1233.00$ $z= -2.52$ $p= 0.012$

N: Katılımcı sayısı, SS: Standart sapma, COWA: Kontrollü Kelime Çağrışım Testi

Yürütücü İşlevler Testleri Karşılaştırmaları

WCST puanları açısından klozapin kullanan ve kullanmayan şizofreni hastaları karşılaştırıldığında, tamamlanan kategori sayısı, toplam doğru ve toplam yanlış cevap sayısı, perseveratif hata yüzdesi puanları açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar bulunmadı ($p>0.05$). Yürütücü işlevlerin bir ölçütü olarak kabul edilen bu testte, klozapin kullanan ve kullanmayan şizofreni hastalarının performansı benzer olarak gözlemlendi.

Klozapin kullanan ve kullanmayan şizofreni hastaları Stroop Testi Çapa Formu puanları açısından karşılaştırıldığında da, kutu renklerini söyleme, kendi belirttiği renk ile uyumsuz renklerde basılmış renk isimlerini okuma ve kendi belirttiği renk ile uyumsuz renklerde basılmış renk isimlerini okumadan basım rengini söyleme görevlerinde iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar olmadığı bulundu ($p>0.05$). Enterferansa (bozucu etkiye) direnci değerlendirdiği düşünülen bu testte klozapin kullanan ve kullanmayan hastaların performanslarının birbirinden farklılaşmadığı gözlemlendi.

Kategori Akıcılık Testi toplam puanları karşılaştırıldığında, klozapin kullanan ve kullanmayan hastaların arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı saptandı ($p>0.05$). Toplam tekrar (perseverasyon) puanı açısından ise yine iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu bulundu ($p<0.05$). Buna göre, klozapin kullanan hastaların kullanmayan hastalardan daha fazla kelime tekrarı yaptığı gözlemlendi.

Gruplar arasındaki karşılaştırmalar Tablo 23’te sunulmaktadır.

Tablo 23: Klozapin kullanan ve kullanmayan şizofreni hastalarının yürütücü işlevler testleri puan karşılaştırmaları

	Klozapin kullanan şizofreni hastaları (N= 36)	Klozapin kullanmayan şizofreni hastaları (N= 94)	İstatistiksel analiz
WCST - kategori sayısı (ortalama ± SS)	2.09 (1.97)	2.71 (2.27)	$t(118) = -1.39$ $p = 0.169$
WCST - toplam doğru (ortalama ± SS)	59.58 (16.29)	63.31 (16.74)	$t(118) = -1.10$ $p = 0.274$
WCST - toplam hata (ortalama ± SS)	64.91 (22.09)	57.08 (25.95)	$t(118) = 1.53$ $p = 0.128$
WCST - perseveratif hata yüzdesi (ortalama ± SS)	24.67 (13.08)	24.11 (15.11)	$U = 1327.00$ $z = -0.64$ $p = 0.523$
Stroop - renk söyleme (ortalama ± SS)	47.06 (10.24)	46.45 (14.75)	$t(127) = 0.23$ $p = 0.822$
Stroop - kelime okuma (ortalama ± SS)	34.06 (8.40)	36.68 (14.55)	$U = 1628.50$ $z = -0.24$ $p = 0.811$
Stroop - enterferans (ortalama ± SS)	71.61 (25.18)	75.11 (39.28)	$U = 1668.50$ $z = -0.03$ $p = 0.977$
Kategori akıcılık (ortalama ± SS)	16.08 (5.56)	17.28 (5.99)	$t(128) = -1.04$ $p = 0.302$
Kategori akıcılık perseverasyon sayısı (ortalama ± SS)	0.64 (0.96)	0.45 (1.20)	$U = 1391.50$ $z = -1.97$ $p = 0.048$

N: Katılımcı sayısı, SS: Standart sapma, WCST: Wisconsin Kart Eşleme Testi

4.A.3.3. Hastalık Başlangıç Yaşı 18 Altı ve Üstü Olan Şizofreni Hastalarının Nörobilişsel Test Karşılaştırmaları

Şizofreni hastaları, hastalık başlangıç yaşı 18 yaş altı ve üstü olan hastalar şeklinde iki gruba ayrıldı. Tablo 24’te her iki hasta grubunun sosyodemografik ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması sunulmaktadır. 18 yaş altı ve üstü başlangıçlı hastalar toplam eğitim yılı, cinsiyet, hastalık süresi, tedavisiz geçen süre, remisyon durumu ve PANSS puanları açısından birbirinden farklı bulunmazken; 18 yaş altı

başlangıçlı hastaların istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yaş ortalamalarının daha az olduğu ve elbette hastalık başlangıç yaşlarının daha küçük olduğu görüldü. Ayrıca iki grubun tedavi modalitesi açısından farklılaştığı ve 18 yaş altı başlangıçlı hastaların çoğunluğunun tekli antipsikotik tedavisi aldığı gözlemlendi.

Tablo 24: Hastalık başlangıç yaşı 18 altı ve üstü olan şizofreni hastalarının sosyodemografik ve klinik özellikleri

		18 yaş altı başlangıçlı şizofreni hastaları (N= 29)	18 yaş üstü başlangıçlı şizofreni hastaları (N= 105)	İstatistiksel analiz
Yaş		30.83 (11.15)	38.92 (10.86)	$U= 826.00$ $z= -3.77$ $p<0.001$
Toplam eğitim yılı		11.10 (2.74)	11.04 (3.60)	$t(132)= 0.09$ $p= 0.928$
Cinsiyet	Kadın	11 (%37,9)	50 (%47,6)	$\chi^2 (1)= 0.86$ $p= 0.354$
	Erkek	18 (%62,1)	55 (%52,4)	
Hastalık başlangıç yaşı (ortalama $\pm$ SS)		14.62 (2.46)	25.38 (6.58)	$U= 0.000$ $z= -8.24$ $p<0.001$
Hastalık süresi (yıl) (ortalama $\pm$ SS)		16.14 (10.43)	13.30 (8.72)	$U= 1285.00$ $z= -1.28$ $p= 0.199$
Tedavisiz geçen süre (hafta) (ortalama $\pm$ SS)		55.69 (103.79)	47.99 (84.21)	$U= 1441.00$ $z= -0.37$ $p= 0.714$
Tedavi modalitesi	Tekli Tedavi	20 (%71,4)	50 (%49,0)	$\chi^2 (1)= 4.44$ $p= 0.035$
	Çoklu Tedavi	8 (%28,6)	52 (%51,0)	
Remisyon durumu	Var	7 (%24,1)	35 (%33,7)	$\chi^2 (1)= 0.95$ $p= 0.330$
	Yok	22 (%75,9)	69 (%66,3)	
PANSS Pozitif (ortalama $\pm$ SS)		14.21 (5.70)	14.10 (6.00)	$t(131)= 0.09$ $p= 0.929$
PANSS Negatif (ortalama $\pm$ SS)		19.45 (6.83)	17.91 (5.80)	$t(131)= 1.21$ $p= 0.228$
PANSS Genel Psikopatoloji (ortalama $\pm$ SS)		33.38 (8.53)	32.71 (8.55)	$t(131)= 0.37$ $p= 0.710$
PANSS Toplam (ortalama $\pm$ SS)		67.07 (17.79)	64.97 (17.62)	$t(131)= 0.57$ $p= 0.573$

N: Katılımcı sayısı, SS: Standart sapma, PANSS: Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği

18 yaş altı ve üstü başlangıçlı hastaların nörobilişsel test karşılaştırmaları Tablo 25, Tablo 26, Tablo 27 ve Tablo 28’de sunulmaktadır.

Bellek Testleri Karşılaştırmaları

Belleği değerlendiren tüm testler açısından yapılan analizler sonrasında, hastalık başlangıç yaşı 18’in altı ve üstü olan hastalar açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar saptanmadı ($p>0.05$).

Gruplar arasındaki karşılaştırmalar Tablo 25’te sunulmaktadır.

Tablo 25: Hastalık başlangıç yaşı 18 altı ve üstü olan şizofreni hastalarının bellek testleri puan karşılaştırmaları

	18 yaş altı başlangıçlı şizofreni hastaları (N= 29)	18 yaş üstü başlangıçlı şizofreni hastaları (N= 104)	İstatistiksel analiz
RAVLT 1 (ortalama ± SS)	6.21 (1.97)	5.63 (1.79)	$t(131)= 1.49$ $p= 0.138$
RAVLT 5 (ortalama ± SS)	10.03 (2.78)	9.48 (2.55)	$t(131)= 1.01$ $p= 0.313$
RAVLT 1’den 5’e toplam (ortalama ± SS)	42.76 (11.05)	40.13 (9.81)	$t(131)= 1.24$ $p= 0.218$
RAVLT 7 (ortalama ± SS)	8.14 (2.59)	7.35 (3.03)	$t(131)= 1.28$ $p= 0.202$
RAVLT doğru tanıma (ortalama ± SS)	11.55 (3.63)	10.88 (2.82)	$U= 1196.00$ $z= -1.71$ $p= 0.087$
VR hemen hatırlama (ortalama ± SS)	26.89 (8.30)	27.16 (9.83)	$t(130)= -0.13$ $p= 0.894$
VR gecikmeli hatırlama (ortalama ± SS)	20.43 (11.15)	21.66 (11.21)	$t(130)= -0.52$ $p= 0.605$
VR toplam (ortalama ± SS)	45.69 (20.29)	48.36 (20.64)	$t(130)= -0.62$ $p= 0.537$
ACT (ortalama ± SS)	39.21 (10.72)	39.30 (8.90)	$t(130)= -0.05$ $p= 0.962$

N: Katılımcı sayısı, SS: Standart sapma, RAVLT: Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi, VR: Görsel Kopyalama Testi, ACT: İşitsel Üçlü Sessiz Harf Sıralaması Testi

Dikkat Testleri Karşılaştırmaları

Dikkati değerlendiren tüm testler açısından yapılan analizler sonrasında, hastalık başlangıç yaşı 18'in altı ve üstü olan hastalar açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar saptanmadı ($p>0.05$).

Gruplar arasındaki karşılaştırmalar Tablo 26'da sunulmaktadır.

Tablo 26: Hastalık başlangıç yaşı 18 altı ve üstü olan şizofreni hastalarının dikkat testleri puan karşılaştırmaları

	18 yaş altı başlangıçlı şizofreni hastaları (N= 29)	18 yaş üstü başlangıçlı şizofreni hastaları (N= 104)	İstatistiksel analiz
Sayı menzili – ileri (ortalama $\pm$ SS)	5.79 (1.82)	5.65 (1.94)	$t(131)= 0.35$ $p= 0.730$
Sayı menzili – geri (ortalama $\pm$ SS)	4.93 (2.59)	4.64 (1.89)	$t(131)= 0.66$ $p= 0.508$
Sayı menzili – toplam (ortalama $\pm$ SS)	10.72 (4.04)	10.30 (3.42)	$t(131)= 0.57$ $p= 0.570$
TMT-A süresi (ortalama $\pm$ SS)	57.90 (14.94)	65.88 (36.04)	$U= 1493.00$ $z= -0.00$ $p= 0.998$
TMT-B süresi (ortalama $\pm$ SS)	176.72 (99.94)	181.37 (117.60)	$U= 1452.50$ $z= -0.30$ $p= 0.762$
Sayı Sembol Testi (ortalama $\pm$ SS)	34.62 (9.13)	35.40 (11.73)	$t(131)= -0.33$ $p= 0.740$

N: Katılımcı sayısı, SS: Standart sapma, TMT: İz Sürme Testi

Dil Testleri Karşılaştırmaları

Dil becerilerini değerlendiren tüm testler açısından yapılan analizler sonrasında, hastalık başlangıç yaşı 18'in altı ve üstü olan hastalar açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar saptanmadı ($p>0.05$).

Gruplar arasındaki karşılaştırmalar Tablo 27'de sunulmaktadır.

Tablo 27: Hastalık başlangıç yaşı 18 altı ve üstü olan şizofreni hastalarının dil testleri puan karşılaştırmaları

	18 yaş altı başlangıçlı şizofreni hastaları (N= 29)	18 yaş üstü başlangıçlı şizofreni hastaları (N= 104)	İstatistiksel analiz
COWA (ortalama ± SS)	31.45 (11.92)	28.62 (11.79)	$t(131)= 0.23$ $p= 0.821$
COWA perseverasyon (ortalama ± SS)	1.48 (1.88)	1.38 (2.11)	$U= 1425.00$ $z= -0.48$ $p= 0.633$

N: Katılımcı sayısı, SS: Standart sapma, COWA: Kontrollü Kelime Çağrışım Testi

Yürütücü İşlevler Testleri Karşılaştırmaları

Yürütücü işlevleri değerlendiren tüm testler açısından yapılan analizler sonrasında, hastalık başlangıç yaşı 18'in altı ve üstü olan hastalar açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar saptanmadı ($p>0.05$).

Gruplar arasındaki karşılaştırmalar Tablo 28'de sunulmaktadır.

Tablo 28: Hastalık başlangıç yaşı 18 altı ve üstü olan şizofreni hastalarının yürütücü işlevler testleri puan karşılaştırmaları

	18 yaş altı başlangıçlı şizofreni hastaları (N= 29)	18 yaş üstü başlangıçlı şizofreni hastaları (N= 104)	İstatistiksel analiz
WCST - kategori sayısı (ortalama $\pm$ SS)	2.00 (1.78)	2.73 (2.30)	$t(120)=-1.52$ $p=0.132$
WCST - toplam doğru (ortalama $\pm$ SS)	61.07 (17.92)	63.09 (16.63)	$t(120)=-0.55$ $p=0.585$
WCST - toplam hata (ortalama $\pm$ SS)	64.81 (21.56)	57.29 (25.87)	$t(120)=1.38$ $p=0.170$
WCST - perseveratif hata yüzdesi (ortalama $\pm$ SS)	22.00 (10.58)	24.69 (15.40)	$t(120)=-0.85$ $p=0.396$
Stroop - renk söyleme (ortalama $\pm$ SS)	45.69 (8.74)	46.45 (14.69)	$U=1468.50$ $z=-0.14$ $p=0.891$
Stroop - kelime okuma (ortalama $\pm$ SS)	33.76 (9.50)	36.50 (13.85)	$U=1379.00$ $z=-0.63$ $p=0.529$
Stroop - enterferans (ortalama $\pm$ SS)	69.90 (27.71)	74.09 (37.63)	$U=1466.00$ $z=-0.15$ $p=0.880$
Kategori akıcılık (ortalama $\pm$ SS)	16.72 (4.91)	17.07 (6.23)	$t(131)=-0.27$ $p=0.785$
Kategori akıcılık perseverasyon sayısı (ortalama $\pm$ SS)	0.62 (1.12)	0.47 (1.14)	$U=1385.00$ $z=-0.85$ $p=0.398$

N: Katılımcı sayısı, SS: Standart sapma, WCST: Wisconsin Kart Eşleme Testi

4.A.3.4. Tekli ve Çoklu Antipsikotik İlaç Tedavisi Alan Şizofreni Hastalarının Nörobilişsel Test Karşılaştırmaları

Şizofreni hastaları, tekli ve çoklu antipsikotik ilaç tedavisi alan hastalar şeklinde iki gruba ayrıldı. İki grubun sosyodemografik özellikler açısından yaş, toplam eğitim yılı ve cinsiyet özelliklerinin birbirinden farklı olmadığı görüldü. Klinik özellikler açısından bakıldığında ise, hastalık başlangıç yaşı, hastalık süresi, klozapin kullanımı, remisyon durumu ve PANSS negatif belirtiler dışındaki tüm PANSS puanları açısından iki grubun benzer olduğu bulundu. Tekli antipsikotik tedavisi alan

hastaların **TGPS**'lerinin çoklu tedavi alan hastalara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha uzun olduğu saptandı. Ayrıca, tekli antipsikotik tedavisi alan hastaların, çoklu tedavi alan hastalara kıyasla negatif belirtilerinin daha fazla olduğu görüldü.

İki grubun sosyodemografik ve klinik özellikleri Tablo 29'da sunuludur.

Tablo 29: Tekli ve çoklu antipsikotik tedavisi alan şizofreni hastalarının sosyodemografik ve klinik özellikleri

		Tekli tedavi alan şizofreni hastaları (N= 70)	Çoklu tedavi alan şizofreni hastaları (N= 61)	İstatistiksel analiz
Yaş		36.69 (12.04)	38.15 (10.82)	$t(129) = -0.73$ $p = 0.469$
Toplam eğitim yılı		11.13 (3.38)	10.75 (3.44)	$t(129) = 0.63$ $p = 0.531$
Cinsiyet	Kadın	29 (%41,4)	30 (%49,2)	$\chi^2 (1) = 0.79$ $p = 0.374$
	Erkek	41 (%58,6)	31 (%50,8)	
Hastalık başlangıç yaşı (ortalama $\pm$ SS)		22.87 (8.03)	23.33 (6.85)	$t(129) = -0.35$ $p = 0.727$
Hastalık süresi (yıl) (ortalama $\pm$ SS)		13.47 (9.46)	14.58 (8.72)	$U = 1898.00$ $z = -0.94$ $p = 0.345$
Tedavisiz geçen süre (hafta) (ortalama $\pm$ SS)		62.59 (95.56)	36.76 (80.89)	$U = 1625.50$ $z = -2.11$ $p = 0.035$
Klozapin kullanımı	Var	18 (%25,7)	19 (%31,1)	$\chi^2 (1) = 0.48$ $p = 0.491$
	Yok	52 (%74,3)	42 (%68,9)	
Remisyon durumu	Var	21 (%30,0)	20 (%33,3)	$\chi^2 (1) = 0.17$ $p = 0.683$
	Yok	49 (%70,0)	40 (%66,7)	
PANSS Pozitif (ortalama $\pm$ SS)		13.69 (5.93)	14.58 (5.98)	$t(128) = -0.86$ $p = 0.393$
PANSS Negatif (ortalama $\pm$ SS)		19.40 (6.46)	17.13 (5.43)	$t(128) = 2.15$ $p = 0.034$
PANSS Genel Psikopatoloji (ortalama $\pm$ SS)		33.33 (9.00)	32.58 (8.15)	$t(128) = 0.49$ $p = 0.624$
PANSS Toplam (ortalama $\pm$ SS)		66.23 (18.22)	64.97 (17.29)	$t(128) = 0.40$ $p = 0.688$

N: Katılımcı sayısı, SS: Standart sapma, PANSS: Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği

Tekli ve çoklu antipsikotik ilaç tedavisi alan hastaların nörobilişsel test karşılaştırmaları Tablo 30, Tablo 31, Tablo 32 ve Tablo 33'te sunulmaktadır.

Bellek Testleri Karşılaştırmaları

Belleği değerlendiren tüm testler açısından yapılan analizler sonrasında, tekli ve çoklu ilaç tedavisi alan hastalar açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar saptanmadı ($p>0.05$).

Gruplar arasındaki karşılaştırmalar Tablo 30'da sunulmaktadır.

Tablo 30: Tekli ve çoklu ilaç tedavisi alan şizofreni hastalarının bellek testleri puan karşılaştırmaları

	Tekli tedavi alan şizofreni hastaları (N= 70)	Çoklu tedavi alan şizofreni hastaları (N= 60)	İstatistiksel analiz
RAVLT 1 (ortalama $\pm$ SS)	5.83 (1.95)	5.63 (1.74)	$t(128)= 0.60$ $p= 0.550$
RAVLT 5 (ortalama $\pm$ SS)	9.50 (2.90)	9.68 (2.31)	$t(128)= -0.39$ $p= 0.694$
RAVLT 1'den 5'e toplam (ortalama $\pm$ SS)	41.09 (11.01)	40.10 (9.38)	$t(128)= -0.55$ $p= 0.587$
RAVLT 7 (ortalama $\pm$ SS)	7.47 (3.09)	7.50 (2.85)	$t(128)= -0.06$ $p= 0.957$
RAVLT doğru tanıma (ortalama $\pm$ SS)	11.03 (3.26)	10.82 (2.90)	$t(128)= 0.39$ $p= 0.698$
VR hemen hatırlama (ortalama $\pm$ SS)	26.58 (10.18)	27.60 (8.63)	$t(127)= -0.61$ $p= 0.544$
VR gecikmeli hatırlama (ortalama $\pm$ SS)	22.17 (11.36)	20.25 (11.03)	$U= 1853.50$ $z= -1.02$ $p= 0.306$
VR toplam (ortalama $\pm$ SS)	48.75 (20.68)	47.85 (18.86)	$t(127)= 0.26$ $p= 0.797$
ACT (ortalama $\pm$ SS)	39.51 (9.38)	38.50 (9.09)	$t(127)= 0.62$ $p= 0.538$

N: Katılımcı sayısı, SS: Standart sapma, RAVLT: Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi, VR: Görsel Kopyalama Testi, ACT: İşitsel Üçlü Sessiz Harf Sıralaması Testi

Dikkat Testleri Karşılaştırmaları

Dikkati değerlendiren tüm testler açısından yapılan analizler sonrasında, tekli ve çoklu ilaç tedavisi alan hastalar açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar saptanmadı ($p>0.05$).

Gruplar arasındaki karşılaştırmalar Tablo 31’de sunulmaktadır.

Tablo 31: Tekli ve çoklu ilaç tedavisi alan şizofreni hastalarının dikkat testleri puan karşılaştırmaları

	Tekli tedavi alan şizofreni hastaları (N= 70)	Çoklu tedavi alan şizofreni hastaları (N= 60)	İstatistiksel analiz
Sayı menzili – ileri (ortalama $\pm$ SS)	5.93 (2.02)	5.40 (1.74)	$t(128)= 1.59$ $p= 0.115$
Sayı menzili – geri (ortalama $\pm$ SS)	4.81 (2.43)	4.57 (1.59)	$t(128)= 0.68$ $p= 0.501$
Sayı menzili – toplam (ortalama $\pm$ SS)	10.74 (4.06)	9.97 (2.88)	$t(128)= 1.24$ $p= 0.218$
TMT-A süresi (ortalama $\pm$ SS)	63.72 (28.39)	65.97 (37.95)	$U= 1964.00$ $z= -0.50$ $p= 0.617$
TMT-B süresi (ortalama $\pm$ SS)	185.99 (126.81)	175.63 (99.38)	$U= 2055.00$ $z= -0.98$ $p= 0.329$
Sayı Sembol Testi (ortalama $\pm$ SS)	35.90 (11.03)	34.03 (11.80)	$t(128)= 0.93$ $p= 0.353$

N: Katılımcı sayısı, SS: Standart sapma, TMT: İz Sürme Testi

Dil Testleri Karşılaştırmaları

Dil becerilerini değerlendiren tüm testler açısından yapılan analizler sonrasında, tekli ve çoklu ilaç tedavisi alan hastalar açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar saptanmadı ($p>0.05$).

Gruplar arasındaki karşılaştırmalar Tablo 32’de sunulmaktadır.

Tablo 32: Tekli ve çoklu ilaç tedavisi alan şizofreni hastalarının dil testleri puan karşılaştırmaları

	Tekli tedavi alan şizofreni hastaları (N= 70)	Çoklu tedavi alan şizofreni hastaları (N= 60)	İstatistiksel analiz
COWA (ortalama ± SS)	29.11 (12.67)	28.92 (11.03)	$t(128)= 0.09$. $p= 0.925$
COWA perseverasyon (ortalama ± SS)	1.10 (1.61)	1.87 (2.44)	$U= 1724.00$ $z= -1.85$ $p= 0.064$

N: Katılımcı sayısı, SS: Standart sapma, COWA: Kontrollü Kelime Çağrışım Testi

Yürütücü İşlevler Testleri Karşılaştırmaları

Yürütücü işlevleri değerlendiren tüm testler açısından yapılan analizler sonrasında, tekli ve çoklu ilaç tedavisi alan hastalar açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar saptanmadı ($p>0.05$).

Gruplar arasındaki karşılaştırmalar Tablo 33’de sunulmaktadır.

Tablo 33: Tekli ve çoklu ilaç tedavisi alan şizofreni hastalarının yürütücü işlevler testleri puan karşılaştırmaları

	Tekli tedavi alan şizofreni hastaları (N= 70)	Çoklu tedavi alan şizofreni hastaları (N= 60)	İstatistiksel analiz
WCST - kategori sayısı (ortalama $\pm$ SS)	2.63 (2.20)	2.44 (2.23)	$U= 1689.50$ $z= -0.53$ $p= 0.599$
WCST - toplam doğru (ortalama $\pm$ SS)	61.89 (16.70)	62.75 (16.69)	$t(118)= -0.28$ $p= 0.781$
WCST - toplam hata (ortalama $\pm$ SS)	59.97 (25.13)	58.36 (25.28)	$t(118)= 0.35$ $p= 0.729$
WCST - perseveratif hata yüzdesi (ortalama $\pm$ SS)	24.77 (15.49)	23.67 (13.42)	$t(118)= 0.41$ $p= 0.682$
Stroop - renk söyleme (ortalama $\pm$ SS)	46.01 (11.89)	47.32 (15.42)	$U= 2011.00$ $z= -0.28$ $p= 0.780$
Stroop - kelime okuma (ortalama $\pm$ SS)	36.19 (11.34)	35.67 (15.06)	$U= 1862.50$ $z= -0.98$ $p= 0.327$
Stroop - enterferans (ortalama $\pm$ SS)	73.30 (34.49)	75.08 (37.62)	$U= 2056.50$ $z= -0.06$ $p= 0.949$
Kategori akıcılık (ortalama $\pm$ SS)	17.47 (6.11)	16.33 (5.58)	$t(128)= 1.10$ $p= 0.273$
Kategori akıcılık perseverasyon sayısı (ortalama $\pm$ SS)	0.49 (0.91)	0.52 (1.36)	$U= 2024.00$ $z= -0.45$ $p= 0.654$

N: Katılımcı sayısı, SS: Standart sapma, WCST: Wisconsin Kart Eşleme Testi

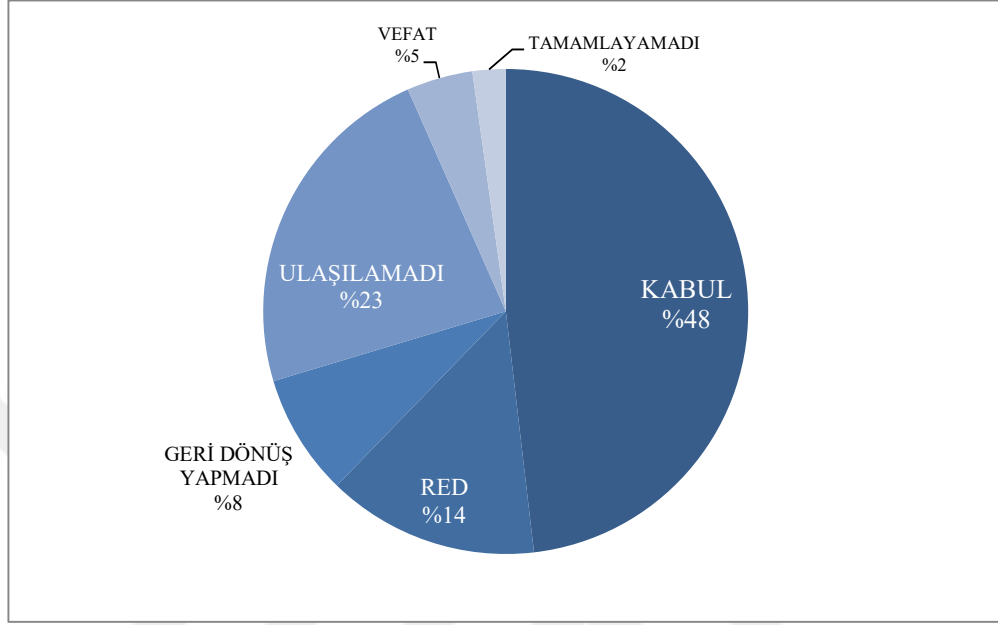
4.B. Çalışma 2- Şizofreni Hastalarının İzlem Değerlendirmeleri

4.B.1. İzlem Çalışmasına Dâhil Olan ve Olmayan Hastalara Dair Özellikler

4.B.1.1. İzlem Örnekleminin Oluşturulma Süreci

Araştırmanın başında araştırmaya dâhil edilen 135 şizofreni hastasının 65'i (%48,1) araştırmaya yeniden katılmaya ikna edilirken; 19'u (%14,1) katılmayı reddetti. 11 hasta (%8,1) ise ilk aramada katılmayı düşünceğini belirtip, geri dönüş

sağlamayarak reddetti. 31 hastaya (%23,0) adres-telefon değişikliği gibi nedenlerle ulaşılamadı. 6 hastanın (%4,4) vefat ettiği öğrenilirken; 3 hasta (%2,2) ise testlere alınmasına rağmen testleri tamamlamamış (Şekil 3).



Şekil 3. İzlem değerlendirmesi için tekrar aranan hastaların izleme dâhil olma/olmama bilgilerine dair oran grafiği

İzleme dâhil olmayı kabul eden hastaların izlem bilgileri Tablo 34’te sunuludur.

Tablo 34: İzleme dâhil edilen şizofreni hastalarının iki değerlendirme arasındaki ay aralıklarına dair bilgiler

Şizofreni Hastası (N= 65)	
İki değerlendirme arası ay aralığı (ortalama ± SS)	71.14 (28.19)
Minimum ay aralığı	22
Maksimum ay aralığı	134

N: Katılımcı sayısı, SS: Standart sapma

İzlemdeki ay aralıklarının sıklık tablosuna ve minimum/maksimum ay aralığının farkına bakıldığında, farkın oldukça fazla olmasından dolayı, istatistiksel

olarak daha anlamlı sonuçlar elde edebilmek için izlem aralığı sınırlandırıldı ve izlem bilgileri Tablo 35'teki gibi oluşturuldu.

Tablo 35: İzleme dâhil edilen şizofreni hastalarının sınırlandırma işlemi ardından iki değerlendirme arasındaki ay aralıklarına dair bilgiler

	Şizofreni Hastası (N= 50)
İki değerlendirme arası ay aralığı (ortalama $\pm$ SS)	63.40 (17.84)
Minimum ay aralığı	35
Maksimum ay aralığı	89

N: Katılımcı sayısı, SS: Standart sapma

4.B.1.2. İzlem Örneklemine Dâhil Olan ve Olmayan Şizofreni Hastalarının Sosyodemografik ve Klinik Özelliklerinin Karşılaştırılması

İzlem grubuna dâhil edilen ve izlem çalışmasına katılmayan hastaların ilk değerlendirmedeki sosyodemografik ve klinik özelliklerinin karşılaştırmalarına dair yapılan analizler sonrasında, iki grubun yalnızca Pozitif ve Negatif Belirtiler Ölçeği'nin Negatif Belirtiler alt ölçeği toplam puanları açısından farklılaştığı görüldü. Buna göre, izlem çalışmasına katılmayan hastaların ilk değerlendirmedeki negatif belirtilerinin, izleme dâhil edilen hastaların ilk değerlendirmedeki negatif belirtilerinden daha yüksek olduğu bulundu, $t(117)=-2.61$, $p<0.05$, $r=0.24$.

Gruplar arasındaki karşılaştırmalar Tablo 36'da sunuludur.

Tablo 36: İzlem örneklemine dâhil olan ve olmayan şizofreni hastalarının sosyodemografik ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması

		İzlem örneklemindeki şizofreni hastaları (N= 50)	İzleme katılmayan şizofreni hastaları (N= 70)	İstatistiksel analiz
Yaş (ortalama ± SS)		37.18 (11.07)	37.10 (12.27)	$t(118)= 0.04$ $p= 0.971$
Cinsiyet	Kadın	29 (%58,0)	31 (%44,3)	$\chi^2 (1)= 2.19$ $p= 0.195$
	Erkek	21 (%42,0)	39 (%55,7)	
Toplam eğitim yılı (ortalama ± SS)		11.58 (3.07)	10.40 (3.69)	$t(118)= 1.85$ $p= 0.067$
Hastalık başlangıç yaşı (ortalama ± SS)		22.96 (6.01)	22.35 (7.78)	$t(117)= 0.47$ $p= 0.643$
Hastalık süresi (yıl) (ortalama ± SS)		13.92 (9.67)	14.36 (9.26)	$U= 1668.50$ $z= -0.30$ $p= 0.761$
Tedavisiz geçen süre (hafta) (ortalama ± SS)		45.39 (72.58)	51.19 (99.85)	$U= 1646.00$ $z= -0.43$ $p= 0.669$
Remisyon	Var	19 (%38,0)	18 (%26,1)	$\chi^2 (1)= 1.92$ $p= 0.228$
	Yok	31 (%62,0)	51 (%73,9)	
Tedavi modalitesi	Tekli ilaç kullanımı	26 (%53,1)	35 (%51,5)	$\chi^2 (1)= 0.03$ $p= 1.00$
	Çoklu ilaç kullanımı	23 (%46,9)	33 (%48,5)	
Klozapin kullanımı	Var	13 (%26,5)	22 (%32,4)	$\chi^2 (1)= 0.46$ $p= 0.544$
	Yok	36 (%73,5)	46 (%67,6)	
PANSS Pozitif (ortalama ± SS)		14.42 (6.19)	13.71 (5.64)	$t(117)= 0.65$ $p= 0.517$
PANSS Negatif (ortalama ± SS)		16.78 (5.34)	19.52 (5.87)	$t(117)= -2.61$ $p= 0.010$
PANSS Genel Psikopatoloji (ortalama ± SS)		32.28 (8.95)	33.43 (8.17)	$t(117)= -0.73$ $p= 0.466$
PANSS Toplam (ortalama ± SS)		63.48 (17.74)	66.52(17.27)	$t(117)= -0.94$ $p= 0.350$

N: Katılımcı sayısı, SS: Standart sapma, PANSS: Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği

4.B.2. İzlem Çalışmasına Dâhil Olan Şizofreni Hastalarının İlk ve İzlem Değerlendirmelerindeki Klinik Özellikleri ve Nörobilişsel Test Puanlarının Karşılaştırmaları

4.B.2.1. Şizofreni Hastalarının İlk ve İzlem Değerlendirmelerindeki Klinik Özelliklerinin Karşılaştırılması

İzlem örneklemindeki şizofreni hastalarının ilk ve izlem değerlendirmelerindeki klinik özelliklerine dair yapılan analizler sonrasında, hastaların beden kütle endeksleri, Pozitif ve Negatif Belirtiler Ölçeği'nin alt ölçekleri ve toplam puanları ile remisyonda olup olmamaları açısından ilk ve izlem değerlendirmeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi ($p>0.05$).

İki değerlendirmeye ilişkin karşılaştırmalar Tablo 37'de sunulmaktadır.

Tablo 37: Şizofreni hastalarının ilk ve izlem değerlendirmelerindeki klinik özelliklerinin karşılaştırılması

	İlk değerlendirmedeki şizofreni hastaları	İzlem değerlendirmesindeki şizofreni hastaları	İstatistiksel analiz
BMI (ortalama $\pm$ SS)	27.77 (4.45)	29.13 (7.05)	$t(26) = -1.42$ $p = 0.167$
PANSS Pozitif (ortalama $\pm$ SS)	14.08 (5.94)	14.94 (6.33)	$t(47) = -0.94$ $p = 0.352$
PANSS Negatif (ortalama $\pm$ SS)	16.77 (5.45)	16.96 (5.59)	$t(47) = -0.20$ $p = 0.844$
PANSS Genel Psikopatoloji (ortalama $\pm$ SS)	32.25 (9.10)	31.85 (8.51)	$t(47) = 0.26$ $p = 0.798$
PANSS Toplam (ortalama $\pm$ SS)	63.49 (17.87)	62.51 (18.95)	$t(47) = -0.26$ $p = 0.798$
Remisyon Var	18 (%37,5)	14 (%29,2)	McNemar Test $p = 0.388$
Remisyon Yok	30 (%62,5)	34 (%70,8)	

SS: Standart sapma, PANSS: Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği, BMI: Beden Kütle Endeksi

4.B.2.2. Şizofreni Hastalarının İlk ve İzlem Değerlendirmelerindeki Nörobilişsel Test Puanlarının Karşılaştırılması

İzlem örneklemine dâhil edilen şizofreni hastaların ilk ve izlem değerlendirmelerindeki tüm nörobilişsel testlerden elde ettikleri puanlara ve genel nörobilişsel işlevlere ilişkin karşılaştırmaları Tablo 38, Tablo 39, Tablo 40, Tablo 41, Tablo 42 ve Tablo 43'te sunulmaktadır.

Bellek Testleri Karşılaştırmaları

Hastaların RAVLT puanları karşılaştırıldığında aşırı yük koşulundaki anlık kelime uzamı (1. tekrar), son öğrenme edinim düzeyi (5. tekrar), toplam öğrenme (1-5 arası tüm tekrarların toplamı), gecikmeli hatırlama (7. tekrar) ve tanıma puanları açısından ilk ve izlem değerlendirmeleri arasında herhangi bir istatistiksel fark bulunmadı ($p>0.05$). Buna göre, şizofreni hastalarının sözel öğrenme ve bellek değerlendirmesi yaptığı düşünülen bu testteki ilk ve izlem performanslarının benzer olduğu görüldü.

Hastaların Görsel Üretim Testi hemen hatırlama bölümünden ve toplamda elde ettikleri ilk ve izlem puanları açısından istatistiksel farklılık saptanırken ($p<0.05$); gecikmeli hatırlama bölümündeki ilk ve izlem puanları açısından istatistiksel bir fark bulunmadı ($p>0.05$). Yapılan analizler sonrasında, hastaların hem hemen hatırlama ($t(48)=2.44$, $p<0.05$, $r=0.33$) hem de toplam ($t(49)=2.16$, $p<0.05$, $r=0.30$) performansları açısından izlem değerlendirmesindeki puanlarının ilk değerlendirmedeki puanlarından daha düşük olduğu bulundu. Ancak hastaların görsel belleğe ilişkin gecikmeli hatırlama performanslarının ilk ve izlem değerlendirmelerinde benzer olduğu bulundu.

ACT performansları açısından bakıldığında ise, hastaların ilk değerlendirmedeki toplam puanlarının izlem değerlendirmesindeki puanlarından daha yüksek olduğu bulundu, $t(47)=2.51$, $p<0.05$, $r=0.34$. Buna göre, hastaların kısa-süreli işitsel sözel belleği ve bölünmüş dikkat/işleyen belleği değerlendirdiği düşünülen bu testteki ilk değerlendirme performanslarının izlem değerlendirmesi performanslarına oranla daha yüksek olduğu gözlemlendi.

Hastaların iki farklı zaman dilimine ait karşılaştırmaları Tablo 38’de sunulmaktadır.

Tablo 38: Şizofreni hastalarının ilk ve izlem değerlendirmelerindeki bellek testleri puan karşılaştırılması

	İlk değerlendirmedeki şizofreni hastaları	İzlem değerlendirmesindeki şizofreni hastaları	İstatistiksel analiz
RAVLT 1 (ortalama ± SS)	5.72 (1.63)	6.00 (1.82)	$t(49) = -1.08$ $p = 0.287$
RAVLT 5 (ortalama ± SS)	9.39 (2.61)	9.47 (2.79)	$t(48) = -0.22$ $p = 0.827$
RAVLT 1’den 5’e toplam (ortalama ± SS)	41.16 (9.38)	41.14 (11.47)	$t(49) = 0.26$ $p = 0.793$
RAVLT 7 (ortalama ± SS)	7.26 (2.57)	7.16 (2.87)	$t(49) = 0.01$ $p = 0.989$
RAVLT doğru tanıma (ortalama ± SS)	10.72 (2.73)	10.52 (3.10)	$t(49) = 0.38$ $p = 0.705$
VR hemen hatırlama (ortalama ± SS)	26.69 (9.21)	22.35 (10.53)	$t(48) = 2.44$ $p = 0.018$
VR gecikmeli hatırlama (ortalama ± SS)	20.27 (10.55)	17.14 (10.28)	$t(48) = 1.99$ $p = 0.053$
VR toplam (ortalama ± SS)	46.02 (19.70)	39.22 (19.76)	$t(49) = 2.16$ $p = 0.036$
ACT (ortalama ± SS)	40.27 (8.19)	37.40 (10.48)	$t(47) = 2.51$ $p = 0.015$

SS: Standart sapma, RAVLT: Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi, VR: Görsel Kopyalama Testi, ACT: İşitsel Üçlü Sessiz Harf Sıralaması Testi

Dikkat Testleri Karşılaştırmaları

Dikkati değerlendiren tüm testler açısından yapılan analizler sonrasında, hastaların ilk ve izlem değerlendirmelerindeki puanları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar saptanmadı ($p > 0.05$).

Hastaların iki farklı zaman dilimine ait karşılaştırmaları Tablo 39’da sunulmaktadır.

Tablo 39: Şizofreni hastalarının ilk ve izlem değerlendirmelerindeki dikkat testleri puan karşılaştırmaları

	İlk değerlendirmedeki şizofreni hastaları	İzlem değerlendirmesindeki şizofreni hastaları	İstatistiksel analiz
Sayı menzili – ileri (ortalama ± SS)	6.16 (1.69)	5.80 (1.69)	$t(49)= 1.63$ $p= 0.110$
Sayı menzili – geri (ortalama ± SS)	4.82 (1.97)	4.68 (1.85)	$t(49)= 0.50$ $p= 0.619$
Sayı menzili – toplam (ortalama ± SS)	10.98 (3.15)	10.48 (2.99)	$t(49)= 1.31$ $p= 0.195$
TMT-A süresi (ortalama ± SS)	57.35 (25.14)	55.14 (25.97)	$z= -1.19$ $p= 0.234$
TMT-B süresi (ortalama ± SS)	159.56 (120.49)	157.44 (95.65)	$z= -0.65$ $p= 0.515$
Sayı Sembol Testi (ortalama ± SS)	37.39 (11.29)	38.33 (12.12)	$t(48)= -0.66$ $p= 0.515$

SS: Standart sapma, TMT: İz Sürme Testi

Dil Testleri Karşılaştırmaları

Dil becerilerini değerlendiren tüm testler açısından yapılan analizler sonrasında, hastaların ilk ve izlem değerlendirmelerindeki puanları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar saptanmadı ($p>0.05$).

Hastaların iki farklı zaman dilimine ait karşılaştırmaları Tablo 40’ta sunulmaktadır.

Tablo 40: Şizofreni hastalarının ilk ve izlem değerlendirmelerindeki dil testleri puan karşılaştırmaları

	İlk değerlendirmedeki şizofreni hastaları	İzlem değerlendirmesindeki şizofreni hastaları	İstatistiksel analiz
COWA (ortalama $\pm$ SS)	31.30 (11.75)	33.54 (14.24)	$t(49) = -1.48$ $p = 0.145$
COWA Perseverasyon (ortalama $\pm$ SS)	1.27 (1.69)	1.33 (1.73)	$z = -0.23$ $p = 0.819$

SS: Standart sapma, COWA: Kontrollü Kelime Çağrışım Testi

Yürütücü İşlevler Testleri Karşılaştırmaları

WCST puanları açısından hastaların ilk ve izlem değerlendirmelerindeki puanları karşılaştırıldığında, tamamlanan kategori sayısı, toplam doğru ve toplam yanlış cevap sayısı, perseveratif hata yüzdesi puanları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar bulunmadı ($p > 0.05$). Yürütücü işlevlerin bir ölçütü olarak kabul edilen bu testte, hastaların ilk ve izlem değerlendirmelerindeki performansları benzer olarak gözlemlendi.

Stroop Testi Çapa Formu puanları açısından karşılaştırıldığında ise, hastaların kutu renklerini söyleme ve kendi belirttiği renk ile uyumsuz renklerde basılmış renk isimlerini okuma puanları açısından ilk ve izlem değerlendirmeleri arasında istatistiksel olarak farklılık saptandı. Yapılan analizler sonrasında, hastaların kutu renklerini söyleme performansları açısından izlem değerlendirmesindeki toplam sürelerinin ilk değerlendirmedeki toplam sürelerinden daha yüksek olduğu bulundu, $z = -2.36$, $p < 0.05$. Benzer şekilde, renkli kelimeleri okuma performansları açısından izlem değerlendirmesindeki toplam sürelerinin ilk değerlendirmedeki toplam sürelerinden daha yüksek olduğu saptandı, $t(48) = -2.44$, $p < 0.05$, $r = 0.33$. Testin kendi belirttiği renk ile uyumsuz renklerde basılmış renk isimlerini okumadan basım rengini söyleme görevinde ise hastaların iki zaman dilimindeki puanları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar olmadığı bulundu ($p > 0.05$). Testin özellikle son bölümünde değerlendirdiği düşünülen enterferansa (bozucu etkiye) direnç açısından hastaların ilk ve izlem değerlendirmelerindeki performanslarının birbirinden farklılaşmadığı gözlemlendi.

Kategori Akıcılık Testi toplam puanları karşılaştırıldığında, hastaların ilk ve izlem değerlendirmelerindeki puanlarının arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı saptandı ($p>0.05$).

Hastaların iki farklı zaman dilimine ait karşılaştırmaları Tablo 41’de sunulmaktadır.

Tablo 41: Şizofreni hastalarının ilk ve izlem değerlendirmelerindeki yürütücü işlevler testleri puan karşılaştırmaları

	İlk değerlendirmedeki şizofreni hastaları	İzlem değerlendirmesindeki şizofreni hastaları	İstatistiksel analiz
WCST - Kategori sayısı (ortalama $\pm$ SS)	3.02 (1.98)	3.04 (2.15)	$z = -0.05$ $p = 0.958$
WCST - Toplam doğru (ortalama $\pm$ SS)	66.06 (13.57)	66.21 (18.32)	$t(46) = -0.06$ $p = 0.954$
WCST - Toplam hata (ortalama $\pm$ SS)	55.77 (22.08)	53.72 (24.59)	$t(46) = 0.66$ $p = 0.515$
WCST - Perseveratif hata yüzdesi (ortalama $\pm$ SS)	24.15 (13.78)	20.60 (11.19)	$t(46) = -1.71$ $p = 0.094$
Stroop - Renk söyleme (ortalama $\pm$ SS)	44.12 (11.96)	47.98 (13.22)	$t(48) = -2.44$ $p = 0.018$
Stroop - Kelime okuma (ortalama $\pm$ SS)	33.57 (12.11)	36.10 (12.51)	$z = -2.29$ $p = 0.022$
Stroop - Enterferans (ortalama $\pm$ SS)	48.33 (22.80)	54.29 (28.86)	$z = -0.92$ $p = 0.360$
Kategori akıcılık (ortalama $\pm$ SS)	17.34 (5.88)	18.62 (5.54)	$t(49) = -1.68$ $p = 0.099$
Kategori akıcılık Perseverasyon sayısı (ortalama $\pm$ SS)	0.51 (0.85)	0.78 (1.34)	$z = -1.18$ $p = 0.238$

SS: Standart sapma, WCST: Wisconsin Kart Eşleme Testi

Zihin Kuramı Testleri Karşılaştırmaları

DEZİKÖ alt ölçek ve toplam puanları açısından hastaların ilk ve izlem değerlendirmelerindeki puanları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar saptanmadı ($p>0.05$).

Hastaların iki farklı zaman dilimine ait karşılaştırmaları Tablo 42’de sunulmaktadır.

Tablo 42: Şizofreni hastalarının ilk ve izlem değerlendirmelerindeki zihin kuramı testleri puan karşılaştırmaları

	İlk değerlendirmedeki şizofreni hastaları (N= 19)	İzlem değerlendirmesindeki şizofreni hastaları (N= 19)	İstatistiksel analiz
DEZİKÖ Temsil boyutu (ortalama ± SS)	4.74 (1.99)	5.32 (2.47)	$z = -1.43$ $p = 0.153$
DEZİKÖ Üst-Temsil boyutu (ortalama ± SS)	2.21 (1.18)	2.21 (1.18)	$z = -0.00$ $p = 1.00$
DEZİKÖ Empati boyutu (ortalama ± SS)	2.53 (0.91)	2.42 (1.02)	$z = -0.53$ $p = 0.595$
DEZİKÖ Toplam (ortalama ± SS)	9.47 (3.20)	9.32 (4.41)	$z = -0.29$ $p = 0.774$

N: Katılımcı sayısı, SS: Standart sapma, DEZİKÖ: Dokuz Eylül Zihin Kuramı Ölçeği

Nörobilişsel İşlev Alanları Karşılaştırmaları

Şizofreni hastalarının tüm testlerden elde ettikleri puanların standardize hale getirilmesi ve benzer işlevleri değerlendiren testlerden elde ettikleri standardize puanların toplanıp ortalamasının alınması ile elde edilen nörobilişsel işlevler puanlarının ilk ve izlem değerlendirmeleri açısından karşılaştırılması sonucunda görsel bellek, dil, öğrenme ve bellek, işleme hızı, dikkat, yürütücü işlevler, işleyen bellek, toplam nörobilişsel beceri ve ZK puanları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p > 0.05$).

Hastaların iki farklı zaman dilimine ait karşılaştırmaları Tablo 43’te sunulmaktadır.

Tablo 43: Şizofreni hastalarının ilk ve izlem değerlendirmelerindeki nörobilişsel işlevler standardize puan karşılaştırmaları

Nörobilişsel işlev	İlk değerlendirmedeki şizofreni hastaları	İzlem değerlendirmesindeki şizofreni hastaları	İstatistiksel analiz
Görsel bellek (ortalama $\pm$ SS)	-0.02 (0.87)	0.02 (0.90)	$t(46) = -0.23$ $p = 0.820$
Dil (ortalama $\pm$ SS)	0.01 (0.84)	0.00 (0.81)	$t(48) = 0.08$ $p = 0.933$
Öğrenme ve bellek (ortalama $\pm$ SS)	-0.08 (0.82)	-0.04 (0.85)	$t(45) = -0.30$ $p = 0.768$
İşleme hızı (ortalama $\pm$ SS)	0.06 (.66)	0.07 (0.75)	$t(42) = -0.02$ $p = 0.986$
Dikkat (ortalama $\pm$ SS)	0.09 (0.67)	0.04 (0.37)	$t(43) = 0.55$ $p = 0.589$
Yürütücü işlevler (ortalama $\pm$ SS)	0.02 (0.55)	0.07 (0.59)	$t(40) = -0.62$ $p = 0.541$
İşleyen bellek (ortalama $\pm$ SS)	0.02 (0.82)	-0.01 (0.81)	$t(45) = 0.28$ $p = 0.782$
Toplam nörobilişsel beceri (ortalama $\pm$ SS)	-0.02 (0.46)	0.01 (0.48)	$t(33) = -0.33$ $p = 0.741$
Zihin kuramı (ortalama $\pm$ SS)	-0.15 (0.85)	-0.00 (0.87)	$t(17) = -0.95$ $p = 0.358$

SS: Standart sapma

4.B.3. Tekrarlayan Ölçümler İçin ANOVA Analizleri

Hastaların zaman içerisindeki nörobilişsel işlevlerdeki performans değişimlerini etkileyen faktörleri görmek üzere tekrarlayan ölçümler için ANOVA analizleri (repeated measures ANOVA) yapıldı.

4.B.3.1. Remisyon Değişiminin Nörobilişsel İşlevler Performansına Etkisi

Hastaların ilk ve izlem değerlendirmelerindeki remisyon durumları iki gruba ayrıldı:

- Remisyonunda stabil: İlk değerlendirmede remisyonunda olan ve izlem değerlendirmesinde de remisyonunda bulunan hastalar.
- Remisyon bozuk stabil: İlk değerlendirmede remisyonunda olmayan ve izlem değerlendirmesinde de remisyonunda bulunmayan hastalar.

Bu gruptaki hasta sayıları ve yüzdeleri Tablo 44'te sunulmaktadır:

Tablo 44: Şizofreni hastalarının ilk ve izlem değerlendirmelerindeki remisyon durumları

Remisyon grubu	Hasta sayıları (%)
Remisyonunda stabil	10 (%27,8)
Remisyon bozuk stabil	26 (%72,2)

İlk faktörü grup (remisyonunda stabil/remisyon bozuk stabil) olan ve ikinci faktörü zaman (ilk değerlendirme/izlem değerlendirmesi) olan ve bağımlı değişkeni testlerden elde edilen puanların standardizasyonu ile elde edilen nörobilişsel beceriler (görsel bellek, dil, işleme hızı, dikkat, yürütücü işlevler, işleyen bellek, toplam nörobilişsel beceri, zihin kuramı) olan tekrarlayan ölçümlü varyans analizleri (ANOVA) gerçekleştirildi.

Yapılan analizler sonrasında, şizofreni hastalarının işleme hızı performanslarında grup/zaman etkileşiminin anlamlı etkisi bulundu, $F(1, 29)=5.77$, $p=0.023$. Buna göre, ilk değerlendirmede remisyonunda olup izlem değerlendirmesinde de remisyonunda olan hastaların işleme hızı performansları zaman içerisinde iyileşme gösterirken, ilk değerlendirmede remisyonunda olmayıp izlem değerlendirmesinde de remisyonunda bulunmayan hastaların işleme hızı performanslarında ise zaman içerisinde düşüş gözlemlendi. Hastaların ilk ve izlem değerlendirmesindeki işleme hızı performanslarına ilişkin standardize puan karşılaştırmaları Tablo 45'te sunulmaktadır.

Tablo 45: Şizofreni hastalarının ilk ve izlem değerlendirmelerindeki işleme hızı standardize puanlarının karşılaştırmaları

Remisyon grubu	İlk değerlendirmedeki işleme hızı standardize puanı	İzlem değerlendirmesindeki işleme hızı standardize puanı
Remisyonda stabil	-0.15 (0.62)	0.31 (0.80)
Remisyon bozuk stabil	-0.02 (0.69)	-0.11 (0.80)

Yapılan analizler sonrasında, şizofreni hastalarının dikkat performanslarında da grup/zaman etkileşiminin anlamlı etkisi bulundu, $F(1, 29)=5.31$, $p=0.029$. Buna göre, ilk değerlendirmede remisyonda olup izlem değerlendirmesinde de remisyonda olan hastaların dikkat performansları zaman içerisinde iyileşme gösterirken, ilk değerlendirmede remisyonda olmayıp izlem değerlendirmesinde de remisyonda bulunmayan hastaların dikkat performanslarında ise zaman içerisinde düşüş gösterdi. Hastaların ilk ve izlem değerlendirmesindeki dikkat performanslarına ilişkin standardize puan karşılaştırmaları Tablo 46’da sunulmaktadır.

Tablo 46: Şizofreni hastalarının ilk ve izlem değerlendirmelerindeki dikkat standardize puanlarının karşılaştırmaları

Remisyon grubu	İlk değerlendirmedeki dikkat standardize puanı	İzlem değerlendirmesindeki dikkat standardize puanı
Remisyonda stabil	-0.21 (0.71)	0.26 (0.42)
Remisyon bozuk stabil	-0.01 (0.66)	-0.09 (0.33)

4.B.3.2. Beden Kütle Endeksi (BMI) Değişiminin Nörobilişsel Performansa Etkisi

Hastaların ilk değerlendirmedeki beden kütle endeksleri ile izlem değerlendirmesindeki beden kütle endeksleri arasındaki değişimi hesaplanırken, literatürdeki hesaplamalar dikkate alındı. Buna göre, izlemdeki beden kütle endeksi puanlarından ilk görüşmedeki beden kütle endeks puanları çıkarıldı. Çıkan puan ilk

görüşmedeki beden kütle endeksi puanına bölünerek yüz ile çarpıldı ve beden kütle endeksindeki değişim puanı olarak kaydedildi.

$$\frac{BMI(follow - up) - BMI(baseline)}{BMI(baseline)} \times \%100$$

Bu elde edilen değişim yüzdesi iki gruba ayrıldı:

- Stabil ya da azalan: artma ya da azalma %2,5'un altında ya da %2,5 ve üstü düşüş
- Artan: %2,5 ve üstü artış

Bu gruptaki hasta sayıları ve yüzdeleri aşağıdaki Tablo 47'de sunulmaktadır:

Tablo 47: Şizofreni hastalarının BMI değişim durumları

BMI değişimi	Hasta sayıları (%)
Stabil ya da azalan	12 (%44,4)
Artan	15 (%55,6)

İlk faktörü grup (BMI stabil ya da azalan/BMI artan) olan ve ikinci faktörü zaman (ilk değerlendirme/izlem değerlendirmesi) olan ve bağımlı değişkeni testlerden elde edilen puanların standardizasyonu ile elde edilen nörobilişsel beceriler (görsel bellek, dil, işleme hızı, dikkat, yürütücü işlevler, işleyen bellek, toplam nörobilişsel beceri, zihin kuramı) olan tekrarlayan ölçümlü varyans analizleri (ANOVA) gerçekleştirildi. Hiçbir nörobilişsel beceri üzerinde anlamlı grup/zaman etkileşimi etkisi gözlenmedi.

4.B.3.3. Tedavi Modalitesindeki Değişimin Nörobilişsel Performansa Etkisi

Hastaların ilk değerlendirmedeki tedavi modaliteleri ile izlem değerlendirmesindeki tedavi modaliteleri arasındaki değişim iki gruba ayrıldı:

- Tekli tedaviden çoklu tedaviye geçenler ve çoklu tedavi stabil: İlk değerlendirmede tek ilaç kullanırken, izlem değerlendirmesinde çoklu ilaç

kullananlar ve ilk değerlendirmede çoklu tedavi alırken, izlem değerlendirmesinde de çoklu tedavi alanlar.

➤ Tekli tedavi stabil: İlk değerlendirmede tek ilaç kullanırken, izlem değerlendirmesinde de tek ilaç kullananlar.

Bu gruptaki hasta sayıları ve yüzdeleri aşığıdaki Tablo 48’de sunulmaktadır:

Tablo 48: Şizofreni hastalarının tedavi modalitesi değişim durumları

Tedavi modalitesi değişimi	Hasta sayıları (%)
Tekli tedaviden çoklu tedaviye geçenler ve çoklu tedavi stabil	20 (%60,6)
Tekli tedavi stabil	13 (%39,4)

İlk faktörü grup (tekli tedaviden çoklu tedaviye geçenler ve çoklu tedavi stabil/ tekli tedavi stabil) olan ve ikinci faktörü zaman (ilk değerlendirme/izlem değerlendirmesi) olan ve bağımlı değişkeni testlerden elde edilen puanların standardizasyonu ile elde edilen nörobilişsel beceriler (görsel bellek, dil, işleme hızı, dikkat, yürütücü işlevler, işleyen bellek, toplam nörobilişsel beceri, zihin kuramı) olan tekrarlayan ölçümlü varyans analizleri (ANOVA) gerçekleştirildi. Hiçbir nörobilişsel beceri üzerinde anlamlı grup/zaman etkileşimi etkisi gözlenmedi.

4.B.3.4. TGPS’nin Nörobilişsel Performansa Etkisi

Hastalar, TGPS açısından iki gruba ayrıldı:

- Altı ay altı
- Altı ay ve üstü

Bu gruptaki hasta sayıları ve yüzdeleri aşığıdaki Tablo 49’da sunulmaktadır:

Tablo 49: Şizofreni hastalarının TGPS’ye göre grupları

TGBS	Hasta sayıları (%)
Altı ay altı	32 (%64)
Altı ay ve üstü	18 (%36)

İlk faktörü grup (altı ay altı/altı ay ve üstü) olan ve ikinci faktörü zaman (ilk değerlendirme/izlem değerlendirmesi) olan ve bağımlı değişkeni testlerden elde edilen puanların standardizasyonu ile elde edilen nörobilişsel beceriler (görsel bellek, dil, işleme hızı, dikkat, yürütücü işlevler, işleyen bellek, toplam nörobilişsel beceri, zihin kuramı) olan tekrarlayan ölçümlü varyans analizleri (ANOVA) gerçekleştirildi. Hiçbir test puanı üzerinde anlamlı grup/zaman etkileşimi etkisi gözlenmedi.

4.B.3.5. Hastalık Başlangıç Yaşı ve Hastalık Süresinin Nörobilişsel Performansa Etkisi

Hastalık başlangıç yaşı 18 yaş altı ve üstü olan hastalar ile hastalık süresi beş yıl altı ve üstü olan hastaların analizleri, gruplarda yer alan hasta sayılarının yetersiz olmasından dolayı gerçekleştirilmedi.

4.B.4. İlk Değerlendirmedeki Kesitsel Analizler

Hastaların ilk değerlendirmedeki klinik bulguları ve demografik değişkenleri arasındaki kesitsel ilişkiler Tablo 50’de sunulmaktadır. Yapılan analizler sonrasında hastaların cinsiyetleri, negatif belirtiler ($r=-0.337$, $p=0.018$) ve dezorganize belirtiler ($r=-0.312$, $p=0.029$) ile ters yönde bir ilişkiye sahip bulundu. Buna göre, erkek hastaların negatif belirtileri ve dezorganize belirtileri, kadın hastalara göre daha yüksekti.

Hastaların toplam eğitim yılı ve pozitif belirtileri ters yönde ilişkili bulundu ($r=-0.289$, $p=0.044$). Buna göre ise, hastaların toplam eğitim yılı arttıkça pozitif belirtileri düşüş gösterdi.

Tablo 50: Şizofreni hastalarının ilk değerlendirmedeki klinik bulguları ve demografik değişkenleri arasındaki ilişki

	Pozitif belirtiler	Negatif belirtiler	Dezorganize belirtiler	Duygusal sıkıntı belirtileri	Uyarılma belirtileri
Cinsiyet	-0.201	-0.337*	-0.312*	-0.120	-0.098
Yaş	-0.075	-0.028	-0.012	0.030	-0.073
Toplam eğitim yılı	-0.289*	-0.186	-0.167	-0.126	-0.229
Hastalık süresi	0.018	0.119	0.098	0.054	0.049
Hastalık başlangıç yaşı	-0.163	-0.253	-0.167	-0.032	-0.215
TGBS	0.070	0.001	0.065	0.044	0.176

* $p<0.05$, ** $p<0.01$

Hastaların ilk değerlendirmedeki standardize nörobilişsel işlev değişkenleri ve demografik değişkenleri arasındaki kesitsel ilişkiler Tablo 51’de sunulmaktadır.

Yapılan analizler sonrasında hastaların yaşı, işleme hızı ($r=-0.410$, $p=0.004$) ve dikkat ($r=-0.421$, $p=0.003$) işlevleri ile ters yönde ilişkili bulundu. Buna göre hastaların yaşları ilerledikçe, işleme hızı ve dikkat işlevlerindeki performansları düşüş gösterdi.

Hastaların toplam eğitim yılı ise yürütücü işlevler ($r=0.510$, $p<0.001$), görsel bellek ($r=0.430$, $p=0.002$), işleme hızı ($r=0.481$, $p=0.001$), dikkat ($r=0.580$, $p<0.001$), işleyen bellek ($r=0.576$, $p<0.001$), dil ($r=0.383$, $p=0.007$), toplam nörobilişsel beceriler ($r=0.513$, $p=0.001$) ve zihin kuramı ($r=0.488$, $p=0.025$) ile doğrudan ilişkili bulundu. Buna göre, hastaların toplam eğitim yılları arttıkça, bahsi geçen işlevlerdeki performansları da artış gösterdi.

Hastaların hastalık başlangıç yaşı ile işleme hızı ($r=-0.299$, $p=0.042$) ve dikkat ($r=0.346$, $p=0.017$) işlevleri arasında ters yönde bir ilişki bulundu. Buna göre, hastaların hastalık başlangıç yaşları arttıkça, işleme hızı ve dikkat performansları düşüş gösterdi.

Tablo 51: Şizofreni hastalarının ilk değerlendirmedeki standardize nörobilişsel işlev ve demografik değişkenleri arasındaki ilişki

	Yürütücü işlevler	Öğrenme ve bellek	Görsel bellek	İşleme hızı	Dikkat	İşleyen bellek	Dil	Toplam nörobilişsel işlev	Zihin kuramı
Cinsiyet	-0.010	0.119	0.213	0.073	0.108	-0.006	-0.123	0.072	-0.208
Yaş	-0.206	-0.092	-0.142	-0.410**	-0.421**	-0.222	-0.095	-0.205	-0.386
Toplam eğitim yılı	0.510**	0.238	0.430**	0.481**	0.580**	0.576**	0.383**	0.513**	0.488*
Hastalık süresi	-0.200	-0.129	-0.129	-0.286	-0.269	-0.171	-0.020	-0.177	-0.404
Hastalık başlangıç yaşı	-0.029	0.029	-0.059	-0.299*	-0.346*	-0.119	-0.134	-0.117	0.102
TGPS	0.100	-0.090	0.190	0.024	-0.005	0.040	0.098	0.102	0.264

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$

Yukarıdaki son iki tabloda (Tablo 50 ve Tablo 51) anlamlı olarak gösterilen ve açıklanan bulgular, hastaların ilk değerlendirmedeki klinik bulguları ve standardize nörobilişsel işlev değişkenleri arasındaki ilişkilerin analizleri sırasında kısmi korelasyon (partial correlation) yöntemi kullanılarak kontrol edildi. Bulgular Tablo 52’de sunulmaktadır.

Yapılan analizler sonrasında hastaların öğrenme ve bellek işlevleri ile negatif belirtileri arasında ters yönde bir ilişki bulundu ($r=-0.374$, $p=0.011$). Buna göre, hastaların negatif belirtileri arttıkça, öğrenme ve bellek performansları düşüş gösterdi.



Tablo 52: Şizofreni hastalarının ilk değerlendirmedeki standardize nörobilişsel işlev değişkenleri ve klinik bulguları arasındaki ilişki

	Yürütücü işlevler	Öğrenme ve bellek	Görsel bellek	İşleme hızı	Dikkat	İşleyen bellek	Dil	Toplam nörobilişsel işlev	Zihin kuramı
Pozitif belirtiler	-0.052	-0.228	0.016	-0.056	-0.119	0.045	0.037	-0.065	0.239
Negatif belirtiler	0.010	-0.393*	-0.226	-0.064	-0.116	-0.015	-0.155	-0.167	-0.217
Dezorganizasyon belirtileri	0.023	-0.234	0.038	0.018	-0.052	0.128	0.071	-0.034	0.342
Duygusal sıkıntı belirtileri	0.028	-0.180	0.174	-0.057	0.006	0.046	-0.096	0.054	0.055
Uyarılma belirtileri	-0.102	-0.275	0.129	-0.066	-0.095	-0.071	0.024	-0.069	0.305

* $p < 0.05$

4.B.5. Boylamsal Çalışma Değişkenleri ve Örneklem Karakteristikleri Arasındaki İlişki

Hastaların klinik bulgularının zaman içerisindeki değişimleri ile demografik değişkenleri arasındaki ilişki Tablo 53’te sunulmaktadır.

Yapılan analizler sonrasında hastaların cinsiyetleri ile pozitif belirtilerinin ($r=-0.296$, $p=0.041$) ve dezorganize belirtilerinin ($r=-0.372$, $p=0.011$) ilk ve izlem değerlendirmeleri arasındaki fark ters yönde ilişkili bulundu. Buna göre, erkek hastaların ilk ve izlem değerlendirmelerindeki pozitif belirtileri ile ve ilk ve izlem değerlendirmelerindeki dezorganize belirtileri arasındaki farklar daha fazlaydı. Diğer bir deyişle, erkek hastaların pozitif ve dezorganize belirtileri zaman içerisinde kötüleşmekteydi.

Hastaların hastalık başlangıç yaşı ile pozitif belirtilerinin ilk ve izlem değerlendirmeleri arasındaki fark ters yönde ilişkili bulundu ($r=-0.287$, $p=0.048$). Buna göre, hastalık başlangıç yaşı arttıkça, ilk ve izlem değerlendirmelerindeki pozitif belirtileri arasındaki fark düşüş gösterdi. Diğer bir deyişle, hastalık başlangıç yaşı daha büyük olan hastaların pozitif belirtileri zaman içerisinde iyileşmekteydi.

Tablo 53: Şizofreni hastalarının klinik bulgulardaki değişimleri ile demografik değişkenleri arasındaki ilişki

	Pozitif belirtiler	Negatif belirtiler	Dezorganize belirtileri	Duygusal sıkıntı belirtileri	Uyarılma belirtileri
Cinsiyet	-0.296*	-0.242	-0.372*	-0.138	-0.049
Yaş	-0.006	-0.096	-0.046	0.191	-0.066
Toplam eğitim yılı	-0.204	-0.054	0.053	-0.254	-0.217
Hastalık süresi	0.188	0.020	0.124	0.197	0.049
Hastalık başlangıç yaşı	-0.287*	-0.239	-0.260	0.027	-0.215
TGPS	0.066	0.251	0.116	0.130	0.205

* $p<0.05$

Hastaların nörobilişsel işlev performanslarının zaman içerisindeki değişimleri ile demografik değişkenleri arasındaki ilişki aşağıdaki Tablo 54’te sunulmaktadır.

Yapılan analizler sonrasında hastaların cinsiyetleri ile toplam nörobilişsel becerilerinin ilk ve izlem değerlendirmeleri arasındaki farkın doğrudan ilişkili olduğu saptandı ($r=0.368$, $p=0.032$). Buna göre, kadın hastaların toplam nörobilişsel becerilerinin ilk ve izlem değerlendirmeleri arasındaki farkın erkek hastalarından daha fazla olduğu gözlemlendi. Diğer bir deyişle, kadın hastaların toplam nörobilişsel becerileri zaman içerisinde iyileşmekteydi.



Tablo 54: Şizofreni hastalarının standardize nörobilişsel işlev performans değişimleri ile demografik değişkenleri arasındaki ilişki

	Yürütücü işlevler	Öğrenme ve bellek	Görsel bellek	İşleme hızı	Dikkat	İşleyen bellek	Dil	Toplam nörobilişsel işlev	Zihin kuramı
Cinsiyet	0.198	0.090	0.118	0.141	0.254	0.120	-0.018	0.368*	-0.328
Yaş	-0.092	0.114	0.154	0.194	0.186	0.075	0.090	0.130	0.192
Toplam eğitim yılı	-0.131	-0.118	0.156	-0.061	-0.001	0.072	0.011	0.063	0.021
Hastalık süresi	-0.113	0.086	0.093	0.205	0.208	0.163	0.066	0.061	0.190
Hastalık başlangıç yaşı	-0.073	0.078	0.144	0.004	-0.022	-0.145	0.027	0.135	0.012
TGPS	-0.136	-0.099	0.014	-0.071	-0.002	0.148	-0.225	-0.074	-0.062

* $p<0.05$

Yukarıdaki son iki tabloda (Tablo 53 ve Tablo 54) anlamlı olarak gösterilen ve açıklanan bulgular, hastaların klinik bulgularının zaman içerisindeki değişimleri ve standardize nörobilişsel işlev performanslarının zaman içerisindeki değişimleri arasındaki ilişkilerin analizleri sırasında kısmi korelasyon (partial correlation) yöntemi kullanılarak kontrol edildi. Bulgular Tablo 55’te sunulmaktadır.

Tablo 55: Şizofreni hastalarının klinik bulgulardaki değişimleri ile standardize nörobilişsel işlev performans değişimleri arasındaki ilişki

	Pozitif belirtiler	Negatif belirtiler	Dezorganize belirtileri	Duygusal sıkıntı belirtileri	Uyarılma belirtileri
Yürütücü işlevler	-0.362*	-0.342*	-0.291	-0.349*	-0.227
Öğrenme ve bellek	0.093	-0.283	0.080	-0.091	-0.191
Görsel bellek	0.065	-0.180	-0.164	-0.198	-0.145
İşleme hızı	-0.154	-0.294	-0.204	-0.133	-0.218
Dikkat	-0.297	-0.310	-0.278	-0.224	-0.232
İşleyen bellek	-0.058	-0.216	0.267	0.039	-0.204
Dil	-0.001	-0.081	0.211	-0.071	-0.097
Toplam nörobilişsel işlev	-0.027	-0.363	-0.176	-0.211	-0.313
Zihin kuramı	0.167	0.090	-0.161	-0.248	0.096

* $p<0.05$

Yapılan analizler sonrasında, hastaların pozitif belirtilerinin ilk ve izlem değerlendirmeleri arasındaki fark ile yürütücü işlev performanslarının ilk ve izlem değerlendirmeleri arasındaki fark ile ters yönde ilişkili bulundu ($r=-0.362$, $p=0.028$). Buna göre, hastaların ilk ve izlem değerlendirmelerindeki pozitif belirtileri arasındaki fark arttıkça, yürütücü işlevler performansları arasındaki fark düşüş gösterdi. Diğer bir deyişle, hastaların zaman içerisinde pozitif belirtileri kötüleştikçe yürütücü işlev becerileri de kötüleşmekteydi.

Hastaların negatif belirtilerinin ilk ve izlem değerlendirmeleri arasındaki fark ile yürütücü işlev performanslarının ilk ve izlem değerlendirmeleri arasındaki fark ile

ters yönde ilişkili bulundu ($r=-0.342$, $p=0.038$). Buna göre, hastaların ilk ve izlem değerlendirmelerindeki negatif belirtileri arasındaki fark arttıkça, yürütücü işlevler performansları arasındaki fark düşüş gösterdi. Diğer bir deyişle, hastaların zaman içerisinde negatif belirtileri kötüleştikçe, yürütücü işlev becerileri de kötüleşmekteydi.

Hastaların duygusal sıkıntı belirtilerinin ilk ve izlem değerlendirmeleri arasındaki fark ile yürütücü işlev performanslarının ilk ve izlem değerlendirmeleri arasındaki fark ile ters yönde ilişkili bulundu ($r=-0.349$, $p=0.034$). Buna göre, hastaların ilk ve izlem değerlendirmelerindeki duygusal sıkıntı belirtileri arasındaki fark arttıkça, yürütücü işlevler performansları arasındaki fark düşüş gösterdi. Diğer bir deyişle, hastaların zaman içerisinde duygusal sıkıntı belirtileri kötüleştikçe, yürütücü işlev becerileri de kötüleşmekteydi.

5. TARTIŞMA

Bu tez çalışması iki bölüm şeklinde yürütüldü:

1. Şizofreni Hastalarının Nörobilişsel Test Performanslarındaki Bozulma: Hastaların Sağlıklı Gönüllüler ile ve Remisyon Durumu, Klozapin Kullanımı, Hastalık Başlangıç Yaşı, Tedavi Durumu Grupları Açısından Karşılaştırmaları
2. Şizofreni Hastalarının İzlem Değerlendirmeleri

İlk çalışmada, şizofreni hastalarının yaşadıkları nörobilişsel bozulmanın sağlıklı kontroller ile karşılaştırılarak ortaya çıkartılması ve hastaların remisyon durumu, klozapin kullanımı, hastalık başlangıç yaşları, tedavi durumu grupları açısından nörobilişsel test performanslarının farklılaşıp farklılaşmadığını görmek amaçlandı. Hastaların bellek, dikkat, dil ve yürütücü işlev testleri açısından sağlıklı kontrollerden daha düşük performanslar gösterdikleri bulundu. Remisyon durumları açısından bakıldığında ise, remisyonunda olan ve olmayan hastaların anlık bellek uzamı, sözel bellek için tanıma belleği, görsel bellek için gecikmeli hatırlama, zihinsel değişimleme ve görselleştirme, karmaşık dikkat, sözel çağrışım akıcılığı ile sözel davranışın yürütücü yönleri, kavram oluşturma, soyutlama ve muhakeme becerileri açısından birbirinden farklılaşmadığı gözlemlendi. Remisyonunda olan hastaların, sözel öğrenme, sözel bellek için gecikmeli hatırlama, görsel bellek, kısa süreli işitsel sözel bellek, bölünmüş dikkat ve işleyen dikkat, basit ezberlemeye dayalı hatırlama becerisi, işitsel dikkat ve kısa süreli akılda tutma, enterferansa direnç ve tepki ketleme becerileri açısından ise remisyonunda olmayan hastalardan daha iyi performans gösterdikleri saptandı. Remisyonunda olan hastaların sağlıklı kontrollerle karşılaştırılması sonucunda ise sözel, görsel ve kısa-süreli işitsel sözel bellek, bölünmüş ve karmaşık dikkat, dil işlevleri, kavram oluşturma, soyutlama ve muhakeme becerileri ve sözel davranışın yürütücü yönleri, enterferansa direnç ve tepki ketleme becerilerini değerlendiren tüm testlerdeki performanslarının sağlıklı kontrollerden daha düşük olduğu görülürken; işitsel dikkat ve kısa süreli akılda tutma becerisini değerlendiren testteki performanslarının sağlıklı kontroller ile benzer olduğu bulundu. Klozapin kullanım durumları açısından bakıldığında, klozapin kullanmayan hastaların yalnızca anlık bellek uzamı performanslarının kullanan hastalardan daha iyi olduğu görüldü. Ayrıca,

klozapin kullanan hastaların sözel çağrışım akıcılığını ve sözel davranışın yürütücü yönlerini değerlendiren testlerdeki performansları kullanmayan hastalarla benzer olsa da, daha yüksek oranlarda perseverasyon sergiledikleri yani daha fazla kelime tekrarı yaptıkları da bulundu. Hastalık başlangıç yaşı 18 yaş altı ve üstü olan hastalar ile tekli ya da çoklu tedavi alan hastaların karşılaştırmalarında ise, sözü edilen test performansları açısından gruplar arası farklılıklar saptanmadı.

Tezin ikinci kısmını oluşturan izlem çalışmasının amaçları ise, şizofreni hastalarının yaşadıkları nörobilişsel bozuklukların zaman içerisindeki seyrini görmek, ilk ve izlem değerlendirmesindeki performans farklılıklarını ve bu farklılıkları etkileyen faktörleri saptamak, nörobilişsel performans ve klinik bulgu değişkenlerinin boylamsal olarak değişimleri ile örneklemin karakteristikleri arasındaki ilişkileri ortaya koymaktır. Hastaların ilk ve izlem değerlendirmelerindeki nörobilişsel test performansları karşılaştırıldığında, anlık kelime uzamı, sözel öğrenme, sözel bellek için tanıma belleği, hem sözel hem de görsel bellek için gecikmeli hatırlama, basit ezberlemeye dayalı hatırlama becerisi, zihinsel değişimleme ve görselleştirme becerisi, karmaşık dikkat, bölünmüş dikkat, sözel çağrışım akıcılığı, enterferansa direnç ve tepki kitleme, kavram oluşturma, soyutlama ve muhakeme becerileri ile ZK becerilerinin her iki değerlendirmede de benzer oldukları gözlemlendi. Hastaların yalnızca görsel bellek ve kısa süreli işitsel sözel bellek ile işleyen bellek işlevleri açısından ilk değerlendirmede daha iyi performans sergiledikleri saptandı. Standardize puanlardan elde edilen nörobilişsel işlevleri karşılaştırıldığında ise görsel bellek, dil, öğrenme ve bellek, işleme hızı, dikkat, yürütücü işlevler ve işleyen bellek, toplam nörobilişsel beceri ve ZK performanslarının her iki değerlendirmede de benzer olduğu görüldü. Hastaların zaman içerisindeki nörobilişsel işlevlerdeki performans değişimlerini etkileyen faktörler incelendiğinde, ilk ve izlem değerlendirmesinde remisyonunda olup, izlem değerlendirmesinde de remisyonunda oldukları gözlenen hastaların işleme hızı ve dikkat performanslarının zaman içerisinde iyileştiği saptandı. Ancak ilk değerlendirmede remisyonunda olmayıp, ikinci değerlendirmede de remisyonunda olmadığı görülen hastaların işleme hızı ve dikkat performanslarının ise zaman içerisinde düşüş gösterdiği gözlemlendi. Hastaların beden kütle endekslerindeki (BMI) ve tedavi modalitelerindeki değişimler ile TGPS'lerinin hastaların nörobilişsel işlevlerdeki performans değişimlerini etkilemediği görüldü. Hastaların klinik bulguları

ile nörobilişsel işlevlerinin zaman içerisindeki ilişkisini ortaya çıkarmak için, öncelikle ilk değerlendirmedeki kesitsel analizler gerçekleştirildi. İlk değerlendirmede klinik bulgular ile nörobilişsel işlevlerin ilişkili olduğu demografik değişkenler kontrol altına alındığında, öğrenme ve bellek işlevleri ile negatif belirtileri arasında ters yönde bir ilişki bulundu. Ardından nörobilişsel işlevler ile klinik bulguların zaman içerisindeki değişimleri ile demografik değişkenlerin ilişkisi saptanarak, ilişkili olan demografik değişkenler kontrol altına alındı. Bu analizler sonrasında ise, hastaların ilk ve izlem değerlendirmelerindeki pozitif belirtileri arasındaki fark arttıkça, yürütücü işlevler performansları arasındaki farkın düşüş gösterdiği bulundu. Yine hastaların ilk ve izlem değerlendirmelerindeki negatif belirtileri arasındaki fark arttıkça, yürütücü işlevler performansları arasındaki farkın düşüş gösterdiği saptandı. Son olarak da, hastaların ilk ve izlem değerlendirmelerindeki duygusal sıkıntı belirtileri arasındaki fark arttıkça, yürütücü işlevler performansları arasındaki farkın düşüş gösterdiği gözlemlendi.

5.1. Çalışma 1- Şizofreni Hastalarının Nörobilişsel Test Performanslarındaki Bozulma: Hastaların Sağlıklı Gönüllüler ile ve Remisyon Durumu, Klorazepin Kullanımı, Hastalık Başlangıç Yaşı, Tedavi Durumu Grupları Açısından Karşılaştırmaları

Bu çalışmada öncelikle şizofreni hastalarının yaşadıkları nörobilişsel bozukluklar sağlıklı kontrollerle kıyaslanarak incelendi. Analizlerin sonucunda, hastaların bellek, dikkat, dil ve yürütücü işlevleri değerlendiren testlerdeki performanslarının sağlıklı kontrollerden daha düşük olduğu bulundu.

Sözel öğrenme ve bellek testindeki (RAVLT) puanlar karşılaştırıldığında, şizofreni hastalarının tüm puanlar açısından sağlıklı kontrollerden daha düşük performans sergiledikleri görüldü. Literatürde şizofreni hastalarında sözel bellek ve öğrenmeyi araştıran ilk araştırmalar ile (240-245) sonra yapılan araştırmalar ve gözden geçirme çalışmaları (18,19,236,237,246) ve hatta beyin görüntüleme çalışmaları da (247) sözel öğrenme ve bellek bozukluklarının hastalığın doğasında olan nörobilişsel bir bozukluk olduğunu ortaya koymuştur. Yapılan bir meta-analiz çalışması, sözel öğrenme ve bellek bozukluklarının ilk epizot hastalarında da var olduğunu göstermiştir (248). Yine yapılan başka bir meta-analiz çalışması da, hippocampal volümün

şizofrenideki anlık ve geciktirilmiş sözel öğrenme becerisini etkilediğini ortaya koymuştur (249). Bu araştırmada elde edilen bulgular, literatür ile uyumludur.

Şizofreni hastalarının görsel belleği değerlendiren testteki (Görsel Üretim Testi) anlık ve gecikmeli hatırlamaya ilişkin performansları da sağlıklı kontrollere göre daha düşük bulundu. Literatürde yapılan araştırmalar ve meta-analiz çalışmaları, şizofreni hastalarının görsel bellek bozuklukları yaşadıklarını göstermektedir (19,236, 250-256). Hatta ilk epizot hastalarında yapılan bir meta-analiz çalışmasında da sözel olmayan belleğe ilişkin, küçük ancak buna rağmen geniş bir etki saptanmıştır (248). Bu araştırmanın sonuçları, literatürdeki bulgular ile uyumludur.

Kısa süreli işitsel bellek ve işleyen bellek işlevlerini değerlendiren testte (İşitsel Üçlü Sessiz Harf Sıralaması), şizofreni hastalarının performanslarının sağlıklı kontrollere kıyasla daha düşük olduğu görüldü. Aynı görev kullanılarak yapılan ilk araştırmalardan (257,258) sonra yapılan araştırmalara (192,259-262) ve meta-analiz çalışmalarına (29) kadar birçok araştırmada şizofreni hastalarının bu testteki performanslarının kontrollere göre daha düşük olduğu gösterilmiştir. Bu araştırmada da literatür ile uyumlu bulgular elde edildi.

İşitsel dikkati ve kısa sürede akılda tutma becerisini ve aynı zamanda da sözel işleyen belleği değerlendiren testin (Sayı Menzili Testi) basit ezberlemeye dayalı hatırlama gerektiren ileri sayı menzili görevinde hastaların performansı sağlıklı kontrollerden farklı bulunmazken; testin daha fazla zihinsel değişimleme ve görselleştirme gerektiren geri sayı menzili görevinde ve testin toplam puanları açısından hastaların performansının daha düşük olduğu saptandı. Literatürde benzer sonuçların elde edildiği araştırmalarda bunun nedeninin sayı dizilerinin basit tekrarının işitsel kısa-süreli bellek ve dikkat faktörleri ile ilişkili olması olabileceği; sayı dizilerinin tersinden hatırlanmasının ise işleyen bellek gerektirdiği (263) çünkü bu görevi yerine getirirken bir içsel temsil manipulasyonu gerektiği (264) tartışılmıştır. Benzer sonuçların elde edildiği bir diğer araştırmada, ileri sayı menzili bölümünün anlık bellek ölçümü olmasından dolayı dikkati ölçtüğü belirtilmiştir (265). Yine aynı test kullanılarak yürütülen başka bir araştırmada ise, testin her iki bölümünde de şizofreni hastalarının kontrollere kıyasla daha düşük performans gösterdiği bulunsa da, testin iki bölümünde ölçülenin birbirinden farklı bilişsel beceriler olduğu; geri sayı menzili bölümünün, dışsal ipucu yokluğunda sözel bilginin hatırlatıcı (mnemonic)

ipucunun içsel bir manipulasyonunu gerektirdiği bildirilmiştir (266). Yapılan meta-analiz çalışmalarında ise, şizofreni hastalarının bu testin her iki bölümündeki performanslarının sağlıklı kontrollere göre daha düşük olduğu (19,29) ve özellikle de geri sayı menzili bölümündeki kontrol ve hasta grubu farklılıklarının çalışmalar arasındaki heterojeniteye ya da yayın yanlılığına bağlanamayacağı ve bu testin şizofreni hastalarında işleyen bellek bozukluklarını değerlendirmede güçlü ve güvenilir yöntemlerden biri olduğu bildirilmiştir (29). İlk epizot hastalarında yapılmış olan araştırmaların bir meta-analizinde ise, geri sayı menzili bölümünün etki büyüklüğünün, ileri bölümünün yarattığından daha büyük olduğu da gösterilmiştir (248). Tüm bu çalışma sonuçları göz önünde bulundurulduğunda, bu araştırmada elde edilen bulguların literatür ile uyumlu olduğu düşünülmektedir.

Bölünmüş dikkati ve yürütücü işlevleri değerlendiren testin (TMT) her iki bölümünde de hastaların testi tamamlama sürelerinin sağlıklı kontrollerden daha uzun olduğu bulundu. Aynı görev kullanılarak yapılan ilk araştırmalardan (267,268), sonra yapılan araştırmalara (250,269-277) ve gözden geçirme ve meta-analiz çalışmalarına dek (17,18,22,27) şizofreni hastalarının bu testte düşük performans sergiledikleri gösterilmiştir. Hatta, ilk epizot hastalarında yapılan bir meta-analiz çalışmasında da, şizofreni hastalarının hastalığın başında dahi bu görevde düşük performans gösterdikleri bulunmuştur (248). Bu araştırmada elde edilen bulgular, literatür ile uyumludur.

Karmaşık dikkat becerisini ve işleme hızını değerlendiren testte (Sayı Sembol Testi), şizofreni hasta grubunun performansının sağlıklı kontrollerden daha düşük olduğu gösterildi. Aynı görevin kullanıldığı ilk araştırmalardan (270,278-282), sonra yapılan araştırmalara (274,283-285) ve meta-analiz çalışmalarına (26,27), şizofreni hastalarının bu testteki performanslarının sağlıklı kontrollerden daha düşük olduğu gösterilmiştir. Hatta Dickinson ve ark. şizofreni hastalarının bu testteki düşük performanslarının, dolayısıyla da işleme hızındaki bozukluklarının şizofreni hastalığının ana özelliklerinden biri olduğunu ileri sürmektedir (27). Yine, ilk epizot hastalarında yapılmış olan bir meta-analiz çalışmasında da, işleme hızı alanını değerlendiren tüm testler içinde, bu testin en geniş etki büyüklüğüne sahip olduğu da belirtilmiştir (248). Bu araştırmada elde edilen bulgular da literatür ile uyumludur.

Dil becerileri ve sözel çağrışım akıcılığını değerlendiren teste (COWA), şizofreni hastalarının performanslarının sağlıklı gönüllülere göre daha düşük olduğu ve perseverasyon sayılarının yani tekrar ettikleri kelime sayılarının da sağlıklı kontrollere göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla olduğu bulundu. Benzer görevlerin kullanıldığı ilk araştırmalardan (280,286-290), sonra yapılan araştırmalara (273,277,291,292) ve meta-analiz çalışmalarına (18,23,26,27,30) şizofreni hastalarının bu testteki performanslarının sağlıklı kontrollerden daha düşük olduğu gösterilmiştir. Yine bir gözden geçirme çalışmasında ise, şizofreni hastalarının harf akıcılığı performanslarında orta düzeyde geniş ve güvenilir bir bozulma tespit edilmiştir (21). İlk epizot hastalarında yapılan bir meta-analiz çalışmasında da, harf akıcılığı görevlerinde ilk epizot hastalarının da düşük performans gösterdikleri bulunmuştur (248). Bu ve benzeri sözel akıcılık testlerinde yapılabilecek çeşitli perseverasyon hataları olarak: “i. önceki tepkilerin tekrarı (tekrarlanan ya da düşüncel perseverasyon) ii. daha önceki kategoriye geri dönmek (kurulum takılıp kalmak) iii. aynı maddenin defalarca tekrarlanması (devamlı perseverasyon) iv. intrüzyon ya da ihlâl (başka bir kategoriden ya da harften kelimeler söylemek) v. parafazi ya da kelime karışıklığı vi. imlâ hataları” bildirilmiştir (72). Bu araştırmada, tüm katılımcıların yalnızca, tekrarlanan perseverasyon hataları kaydedildi. Literatürde, frontal lob hasarı olan hastaların, özellikle harf kategorileri görevlerinde sağlıklı kontrollere göre daha fazla perseverasyon hataları yaptığı gösterilmiştir (293). Ayrıca, perseverasyon hatalarının sağlıklı yetişkinlerde de görüldüğü, Baldo ve Shimamura’nın çalışmasıyla (293) paralel şekilde özellikle de harf akıcılığında frontal lobun katılımının önemli olduğu ve perseverasyonların dikkatin azalmasından ziyade aktif tepkilerin ketlenmesindeki güçlük sonucunda oluştuğu bildirilmiştir (294). Yapılan bir meta-analiz çalışmasında ise, fonemik akıcılık görevinin frontal işlev bozukluğuna, yürütücü işlevleri değerlendirdiği düşünülen Wisconsin Kart Eşleme Testi’nin tamamlanan kategori ve perseveratif hatalar gibi puanlarından, daha duyarlı ve frontal hasarlara karşı özgünlüğünün daha iyi olduğunu ileri sürülmüştür (295). Sözel akıcılıkla ilişkili görüntüleme çalışmalarına dair bir gözden geçirme çalışmasında da, özellikle sol inferior frontal girus’un sözel akıcılıkla ilişkili olduğu bulunmuştur (296). Şizofreni hastalarının frontal lob anomalileri yaşadıklarını gösteren birçok çalışma mevcuttur (297-299). Yine bir gözden geçirme çalışmasında, şizofreninin frontal

loblarda bir bozukluk ortaya çıkartan nörolojik bir hastalık olduğu ve yürütücü davranışları etkilediği bildirilmiştir (21). Literatürde şizofreni hastaları ve sağlıklı kontrollerin sözel akıcılık testlerindeki (hem fonemik hem de semantik) perseverasyon hataları açısından karşılaştırıldığı tek bir çalışmaya rastlandı ve çalışmada kronik şizofreni hastalarının daha fazla perseverasyon hatası sergilediklerinin bildirildiği görüldü (300). Bu araştırmadaki sözel çağrışım akıcılığı görevinde şizofreni hastalarının daha düşük performans sergilemesi ve perseverasyon eğilimi bulguları, literatürdeki bu bilgiler ile uyumludur.

Yürütücü işlevleri değerlendiren testte (WCST), tamamlanan kategori sayısı, toplam yanlış cevap sayısı, perseveratif hata yüzdesi ve toplam doğru cevap sayısı açısından, şizofreni hastalarının kontrollerden daha düşük puanlar elde ettikleri bulundu. Literatürde aynı görev kullanılarak yapılan ilk araştırmalardan (301-304), sonra yapılan araştırmalara (270,271,273,274,277,280,282,292,305-310) şizofreni hastalarının bu testteki performanslarının sağlıklı kontrollerden daha düşük olduğu gösterilmiştir. İlk epizot hastalarında yapılan bir meta-analiz çalışmasında da, bu test için geniş bir etki büyüklüğü bildirilmiştir (248). Yapılan beyin görüntüleme çalışmalarında ise, bu test sırasında şizofreni hastalarının frontal loblarının sağlıklı kontrollere göre daha az aktive olduğu (hipofrontalite) bulunmuştur (311-314). Bir gözden geçirme çalışmasında ise, şizofreni hastalarının bu testteki performanslarında orta düzeyde geniş ve güvenilir bir bozulma tespit edilmiştir (21). Meta-analiz ve gözden geçirme çalışmalarında da (18,20,22,24,27,28), şizofreni hastalarının bu testte kontrollerden daha düşük puanlar elde ettikleri gösterilmiştir. Bu araştırmada elde edilen bulgular, literatür ile uyumludur.

Yürütücü işlevleri ve enterferansa (bozucu etki) direnci değerlendiren testte (Stroop Testi Çapa Formu), şizofreni hastalarının sağlıklı kontrollerden daha düşük performans sergiledikleri bulundu. Stroop görevi kullanılarak yapılan ilk araştırmalardan (278,315,316), sonra yapılan araştırmalara (270,271,310,317-322) şizofreni hastalarının bu testin enterferans aşamasında sağlıklı kontrollerden daha düşük performans sergiledikleri bulunmuştur. Meta-analiz ve gözden geçirme çalışmalarında da (18,22,25-28,32) şizofreni hastalarının artmış enterferansları gösterilmiştir. İlk epizot hastalarında yapılan bir meta-analiz çalışmasında ise,

enterferans puanları açısından küçük de olsa anlamlı bir etki bulunmuştur (248). Bu araştırmada elde edilen bulgular literatür ile uyumludur.

Sözel davranışın yürütücü yönlerini değerlendiren testte (Kategori Akıcılık Testi), şizofreni hastalarının söyledikleri toplam hayvan ismi sayısının, sağlıklı kontrollerden daha düşük olduğu bulundu. Benzer görevlerin kullanıldığı ilk araştırmalardan (286,287,289,290), sonra yapılan araştırmalara (273,277,291,292) ve meta-analiz çalışmalarına (23,26-28,30) şizofreni hastalarının sağlıklı kontrollere kıyasla bu testte düşük performans sergiledikleri gösterilmiştir. Hatta iki meta-analiz çalışmasında (23,26) , hastaların fonemik akıcılığa kıyasla semantik (kategorik) akıcılıkta daha şiddetli bozulmalar sergiledikleri de bildirilmiş, bunun nedeninin ise şizofreni hastalığında görülen semantik depolamadaki geri getirme (retrieval) bozuklukları olduğu tartışılmıştır (26). İlk epizot hastalarında yapılan bir meta-analiz çalışmasında da benzer şekilde kategori akıcılık görevlerinde harf akıcılığına kıyasla daha yüksek etki büyüklüğü tespit edilmiştir (248). Bu araştırmada elde edilen bulgular, literatür ile uyumludur.

Yukarıda sözü edilen çalışmalar ışığında, özellikle de şizofreni hastalarında yapılmış çalışmaların meta-analiz bulguları sonrasında, şizofrenide yaygın bir bilişsel hasarın var olduğu (28); şizofreninin standart klinik testlerle değerlendirilen tüm bilişsel alanlarda değişen düzeylerde yetersizlikler ile kendini gösteren geniş tabanlı bir bilişsel hasarla karakterize olduğu (18); bu hasarların geniş ölçüde ve güvenilir düzeyde ilk epizotta da yer aldığı (248) kanıtlanmıştır. Meta-analiz çalışmaları daha yakından incelendiğinde, şizofreni hastalarının sağlıklı kontrollere kıyasla şiddetli bozukluklar gösterdikleri alanların epizodik bellek (28) ve sözel bellek (18,19,64, 248,323), sözel olmayan bellek (18,19,64), yürütücü işlevler (18,20,22,24,28), sözel akıcılık (18,23,26), işleyen bellek (29,324), işleme hızı (27,248) olduğunun bildirildiği görülmektedir. Bu çalışmada tüm nöropsikolojik test puanlarının tek tek karşılaştırılmaları sonrasında elde edilen bulguların literatürü destekleyici olduğu düşünülmektedir.

Bu çalışmada, hastaların remisyon durumu açısından nörobilişsel test performanslarının farklılaşıp farklılaşmadığı da incelendi.

Sözel öğrenme ve bellek testindeki (RAVLT) puanlar karşılaştırıldığında, remisyonda olan hastaların, sözel öğrenme ve sözel bellek için gecikmeli hatırlama

puanlarının remisyonda olmayan hastalara kıyasla daha yüksek olduğu bulundu. Literatürde, aynı görev kullanılarak gerçekleştirilmiş araştırmalarda da, remisyonda olan hastaların sözel öğrenme ve bellek testlerinde daha iyi performans sergiledikleri gösterilmiştir (76,79). Ancak, farklı bir sözel öğrenme testi ile (California Sözel Öğrenme Testi - CVLT) yapılan iki araştırmada ise, remisyonda olan ve olmayan hastaların sözel öğrenme ve bellek performanslarının birbirinden farklı olmadığı bulunmuştur (77,82). Literatürde bunun nedeni olarak, CVLT'nin semantik olarak ilişkili kelimeleri içermesi ve bu nedenle de kodlamanın yürütücü işlevlerden yararlandığı; yürütücü bileşen içermeyen sözel bellek testlerinin grup farklılıklarına daha duyarlı olabileceği tartışılmıştır (325). Remisyonda olan hastaların tüm sözel öğrenme ve bellek puanlarının sağlıklı kontrollerden daha düşük olduğunun gösterilmesi bu araştırmanın bir diğer bulgusudur. Kullanılan görevden bağımsız olarak, yukarıda belirtilen çalışmalardan sağlıklı kontrollerin de dâhil edildiği araştırmalarda (76,77) ve remisyonda olan hastaların sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığı diğer başka araştırmalarda (89), remisyondaki hastaların sözel öğrenme ve bellek performanslarının sağlıklı kontrollere kıyasla daha düşük olduğu gösterilmiştir. Kopelowicz ve ark., remisyondaki hastaların remisyonda olmayan hastalardan daha yüksek düzeylerde sözel öğrenme becerisine sahip olmasının, bu beceri normal sınırlarda olmasa da, şizofreninin iyileşmesi ile ilişkili olabileceğini ileri sürmüşlerdir (76). Bu araştırmada elde edilen bulgular, literatür ile uyumludur.

Görsel bellek testinde (Görsel Üretim Testi), remisyonda olan hastaların görsel bellek puanlarının remisyonda olmayan hastalardan daha yüksek olduğu bulundu. Literatürde, remisyonda olan ve olmayan hastaların görsel bellek karşılaştırmalarının yapıldığı çalışmalarda tutarsız sonuçlar elde edilmiştir. İlk epizot hastaları ile, bu çalışmadaki ile aynı görev kullanılarak yapılmış olan bazı çalışmalarda remisyonda olan ve olmayan hastaların görsel bellek puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (326,327). Şizofreni hastalarında, görsel belleği değerlendiren farklı bir görev (Benton Görsel Bellek Testi – BVRT) kullanılarak yapılmış bir araştırmada ise, yine iki grup arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (77). Remisyonda olan ve olmayan kronik şizofreni hastalarının farklı bir görsel bellek görevi (Luria Tanısal Test – Luria Diagnostic Test) kullanılarak karşılaştırıldığı bir başka çalışmada, remisyonda olan hastaların görsel bellek performanslarının daha iyi

olduğu bulunmuştur (80). İlk epizot hastaları ile aynı görev kullanılarak yapılmış olan bir çalışmada da, yine remisyonunda olan ilk epizot hastalarının görsel bellek puanlarının istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu görülmüştür (328). Ancak Benoit ve ark., iki grup arasında buldukları bu performans farkının bir klinik remisyon belirteci olarak güvenilir olamayabileceğini çünkü remisyonunda olan ve olmayan hastaların belirti düzeylerinin birbirinden farklı olmadığını belirtmişler ve bu sonucun daha geniş bir örneklem üzerinde araştırılması gerektiğini de eklemişlerdir (328). Bu bulguların yanı sıra literatürde ayrıca, belirti şiddeti ve bilişsel işlevler arasındaki ilişkilerin ortaya koyulduğu bir takım araştırmalarda da, görsel bellek ve semptomlar arasındaki çeşitli ilişkiler bildirilmiştir. Örneğin, Hoff ve ark. uzamsal bellek ve pozitif semptomlar arasında negatif korelasyon bildirmişler yani pozitif belirtilerin şiddeti düştükçe, uzamsal bellek işlevlerinin gelişim gösterdiğini ileri sürmüşlerdir (153). August ve ark., dezorganizasyon sendromu ile görsel öğrenme işlevlerinin negatif korele olduğunu bildirmişlerdir (329). Dominguez ve ark. da, negatif ve dezorganizasyon belirtileri ve görsel öğrenme arasında negatif korelasyon bulmuşlardır (45). Literatürdeki bu bulgular, görsel bellek işlevinin belirtilerle ilişkili olabileceğini göstermektedir. Bu çalışmanın sonuçları ile Zaytseva ve ark. (80) ile Benoit ve ark.'nın bulguları (328), daha geniş bir şizofreni örneklemini üzerinde (N=134) ve klinik belirtileri birbirinden farklı remisyon grupları üzerinde tekrarlanmıştır. Ancak, bu çalışmadaki bulgular daha yakından incelendiğinde, remisyonunda olan ve olmayan hastaların anlık görsel bellek ve toplam puanları arasındaki farklılığın istatistiksel olarak anlamlı olduğu; gecikmeli görsel bellek puanlarının arasında ise bir farklılık olmadığı görüldü. Anlamlı bulunan görsel bellek farklılığının istatistiksel anlamlılık değerinin yani p değerinin ($p=0.049$) sınırda anlamlılık (p değeri 0.05 ile 0.10 arasında ise) düzeyinde; toplam puan farklılığının anlamlılık değerinin ($p=0.032$) de sınırda anlamlılığa yakın olduğu gözlemlendi. Anlamlı bir sonuç olmasına rağmen, Benoit ve ark.'nın tartıştığı (328) gibi bu bulgunun klinik remisyon için bir belirteç olabilmesi için, başka araştırmalarda da tekrarlanması ve elbette yapılacak meta-analiz çalışmalarında etki büyüklüğünün tespit edilmesi gerektiği düşünülmektedir. Bu çalışmada ayrıca, remisyonunda olan hastaların, sağlıklı kontrollerle kıyaslanması sonrasında, hastaların görsel belleğe ilişkin tüm performanslarının (anlık, gecikmeli bellek ve toplam puan) sağlıklı kontrollerden daha

düşük olduğu görüldü. Literatürde, görsel öğrenme ve belleği değerlendiren farklı bir yöntemin (Rey-Osterrieth Complex Figure Test - Rey-Osterrieth Karmaşık Figür Testi) kullanıldığı araştırmalarda görsel bellek puanları açısından remisyonda olan şizofreni hastalarının sağlıklı kontrollerden daha düşük performans sergilediği gösterilmiştir (87,89). Yine görsel-uzamsal bellek değerlendirmesi yapan bir görev kullanılarak yürütülmüş başka bir çalışmada da, remisyondaki şizofreni hastalarının sağlıklı kontrollerden daha düşük performans sergilediği gösterilmiştir (86). Bu araştırmada elde edilen bulgular, literatür ile uyumludur.

Kısa süreli işitsel sözel belleği değerlendiren testte (ACT), remisyonda olan hastaların performanslarının remisyonda olmayan hastalardan daha iyi olduğu bulundu. Literatürde, aynı görevin kullanıldığı çalışmalarda, remisyonda olan şizofreni hastalarının, olmayanlardan istatistiksel olarak daha fazla sayıda üçlü harf hatırladıkları gösterilmiştir (76,330). Aktener'in çalışmasında, eğitim durumu bir karıştırıcı değişken olarak kontrol altına alındığında dahi iki grup arasındaki anlamlı farklılığın devam ettiği gösterilmiştir (330). Bu araştırmanın diğer bir bulgusu ise, remisyonda olan şizofreni hastalarının kısa süreli işitsel bellek performanslarının sağlıklı kontrollere göre daha düşük bulunmasıydı. Kopelowicz ve ark.'nın çalışmasında ise, bu çalışmadaki bulgunun aksine, remisyondaki hastalar ile sağlıklı kontrollerin bu testteki performansları istatistiksel olarak birbirinden farklı bulunmamıştır (76). Kopelowicz ve ark.'nın çalışması (76) daha yakından incelendiğinde, örneklem sayısının bu çalışmaya (sağlıklı kontroller için N=51, remisyondaki hastalar için N=42, remisyonda olmayan hastalar için N=92) kıyasla daha az olduğu (sağlıklı kontroller için N=26, remisyondaki hastalar için N=28, remisyonda olmayan hastalar için N=28) görüldü. Bahsedilen çalışmada ayrıca, grupların eğitim düzeylerinin birbirinden farklı olduğundan da bahsedilmektedir (remisyondaki hastaların, olmayanlardan ortalama iki yıl daha fazla; sağlıklı kontrollerin de remisyondaki hastalardan ortalama iki yıl daha fazla). ACT'nin orijinal normatif verilerini toplayan Stuss ve ark., eğitimin bir etkisi olmadığını ileri sürseler de (331), daha sonra yapılan araştırmalarda (192,332) eğitim düzeyi arttıkça test performansının da iyileştiği gösterilmiştir. Bu çalışmada, remisyonda olan ve olmayan şizofreni hastaları ile sağlıklı kontrollerin sosyodemografik özellikler açısından istatistiksel olarak anlamlı düzeylerde birbirlerinden farklılaşmadığı görülmektedir.

Bu araştırmanın bulguları literatürdeki bulgularla çelişiyor gibi gözükse de, daha geniş bir örneklem üzerinde ve eğitim durumları birbirinden farklılaşmayan gruplar üzerinde elde edilmiş bulgular olması açısından dikkate değerdir. Ancak, bu çalışmadaki eğitim durumu ilgili analizlere daha yakından bakılırsa, anlamlılık düzeyinin ($p=0.056$), sınırda anlamlılık düzeyinde olduğu da gözden kaçırılmamalıdır. Grupların eğitim durumları ayrıntılı incelendiğinde, remisyonda olan hastaların toplam eğitim yıllarının ($\bar{x}=11.86$), sağlıklı kontrollerin toplam eğitim yılları ($\bar{x}=11.80$) ile oldukça benzer olduğu; remisyonda olmayan hastaların toplam eğitim yıllarının ($\bar{x}=10.62$) ise bu iki gruba kıyasla daha düşük olduğu görülmektedir. Sınırda anlamlılığı yaratan farkın remisyonda olmayan hastaların toplam eğitim yılının diğer iki gruba kıyasla daha düşük olması olabileceği düşünülse de, bu bulguların eğitim durumları farklılığı sınırda anlamlılık düzeyinde olmayan gruplar üzerinde tekrar edilmeye ihtiyaç duyduğu da düşünülmektedir.

İşitsel dikkat, kısa süreli akılda tutma becerisi ve sözel işleyen belleği değerlendiren testte (Sayı Menzili Testi), remisyonda olan şizofreni hastalarının remisyonda olmayan hastalara kıyasla testin ileri sayı menzili ve toplam puan performansının daha iyi olduğu; geri sayı menziline ise iki grup arasında performans farklılığı olmadığı görüldü. Literatürde aynı görev kullanılarak yapılmış olan bir çalışmada, remisyonda olan ve olmayan hastaların yalnızca toplam puanları karşılaştırılmış ve toplam puan açısından istatistiksel bir farklılık olmadığı bildirilmiştir (82). Brissos ve ark.'nın çalışmasında (82), toplam puan üzerinden değerlendirme yapılmış olması nedeniyle, hastaların ileri ve geri sayı menzili performansları ile ilgili ayrıntılı bir çıkarım yapılamaması bir kısıtlılık oluşturmaktadır. Çünkü bu çalışmada, tüm şizofreni örneklemine sağlıklı kontroller ile karşılaştırılması aşamasında da, hastaların ileri sayı menzili performanslarının kontrollerle benzer olduğu bu araştırmanın bir bulgusu olarak gösterildi. Bunun nedeninin de testin iki bölümünün birbirinden farklı bilişsel beceriler gerektirmesi olduğu, özellikle de geri sayı menziline işleyen bellek gerektirdiği literatür ışığında (29,263,264,266) yukarıda tartışıldı. Bu testin toplam puanı hesaplanırken her iki bölümdeki puanları toplanır. Ancak, literatürde yalnızca tek bir toplam puan üzerinden yapılacak değerlendirmenin bazı önemli bilgilerin kaybına yol açacağı da bildirilmektedir (70,194,333,334). Bu açıdan bakıldığında, bu çalışmada remisyonda

olan ve olmayan hastaların toplam puan açısından farklılık göstermesinin nedeninin, remisyonda olan hastaların testin nispeten daha kolay bir bölümü olan ileri sayı menzili bölümündeki performans üstünlükleri olabileceği düşünülmektedir. Zira geri sayı menzili puanlarına daha yakından bakıldığında, remisyonda olan hastaların bu bölümden elde ettikleri puan ortalamaları ($\bar{x}=5.19$), olmayan hastalardan ($\bar{x}=4.46$) daha yüksek olsa da, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir fark olmadığı ($p=0.055$) görülmektedir. Ancak, p değerinin sınırda anlamlılık düzeyinde olması da dikkat çekmektedir. Bu durum, remisyonda olan hastaların, sınırda anlamlılık düzeyinde de olsa, daha yüksek olan geri sayı menzili puanlarına eklenen istatistiksel olarak anlamlı düzeydeki daha yüksek ileri sayı menzili puanları nedeniyle toplam performanslarının remisyonda olmayan hastalardan daha iyi bulunmasına neden olduğunu göstermektedir. Bu çalışmada ayrıca remisyonda olan hastaların sağlıklı kontrollerle kıyaslanması sonrasında, iki grubun ileri sayı menzili ile toplam puan performansları arasında bir fark bulunmazken; geri sayı menzili performanslarının kontrollerden daha düşük olduğu da saptandı. Aynı görev kullanılarak remisyonda olan şizofreni hastalarının sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığı bir çalışmada, ileri ve geri sayı menzili puanları ayrı ayrı karşılaştırılmış ve hastaların her iki bölümde de sağlıklı kontrollerden daha düşük performans gösterdikleri bulunmuştur (87). Bu çalışmada elde edilen geri sayı menzili bulgusu uyumlu olsa da, ileri sayı menzili ve toplam puan bulgusu adı geçen çalışma ile çelişmektedir. Krishnadas ve ark.'nın bulguları (87) incelendiğinde, hasta grubun ($\bar{x}=9.08$) sağlıklı kontrollere ($\bar{x}=9.92$) kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük eğitim düzeyine sahip olduğu ve hastaların yaş ortalamasının ($\bar{x}=40.16$) da yine istatistiksel olarak anlamlı düzeyde kontrollere ($\bar{x}=35.48$) kıyasla daha yüksek olduğu görülmektedir. Sayı Menzili Testi performanslarına bakıldığında ise, hastaların ileri sayı menzili puan ortalamalarının ($\bar{x}=3.52$) sağlıklı kontrollere kıyasla ($\bar{x}=5.92$) oldukça düşük olduğu dikkat çekmektedir. Eğitim durumunun, Sayı Menzili Test performansı üzerinde etkili olabileceği çeşitli araştırmalarda bildirilmiştir (335,336). Yaşa bağlı performans düşüşünün, testin her iki bölümü için eşdeğer olduğu da gösterilmiştir (337). Bu çalışmadaki bulgularda ise, yaş ve eğitim durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde birbirinden farklılaşmayan iki grupta, remisyonda olan hastaların ileri sayı menzili ortalamalarının ($\bar{x}=6.24$), sağlıklı kontrollerden

yüksek olduğu ($\bar{x}=6.12$) gözlemlendi. Bu açıdan, hastaların sağlıklı kontrollerle benzer yaş ve eğitim düzeyine sahip olduğu koşullarda, testin ileri sayı menzili bölümünde sağlıklı kontrollerle benzer performans sergileyip, geri sayı menziliinde daha düşük performans göstermesi dikkate değerdir. Bu bulgunun, remisyonda olan hastaların, her ne kadar remisyonda olmayan hastalardan sınırda anlamlılık düzeyinde daha iyi performans gösterebilirler de, sözel işleyen bellek bozukluğu yaşamaya devam ettiklerinin bir göstergesi olduğu düşünülmektedir.

Bölünmüş dikkati ve yürütücü işlevleri değerlendiren testte (TMT), remisyonda olan ve olmayan şizofreni hastalarının A bölümündeki performansları istatistiksel olarak birbirinden farklı değilken; B bölümünde remisyonda olan şizofreni hastalarının testi tamamlama sürelerinin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük olduğu bulundu. Literatürde iki grubun, testin A bölümü ile ilgili karşılaştırmalarına bakıldığında çelişkili bulgulara rastlanmaktadır. Bazı araştırmalarda remisyonda olmayan hastaların daha düşük performans gösterdikleri bulunurken (79,330), diğer bazı araştırmalarda iki grubun benzer performans gösterdikleri ortaya konmuştur (82,83). B bölümü ile ilgili çalışmalarda da çelişkili sonuçlarla karşılaşmıştır. Bazı araştırmalarda remisyonda olmayan hastaların, olanlara kıyasla daha kötü performans gösterdikleri bulunurken (79,83,330,338), bazı çalışmalarda iki grup arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (82). Araştırmalara daha yakından bakıldığında, bazı araştırmalarda grupların eğitim bilgilerine dair bir bilgiye ulaşamamış (79), bazı araştırmalarda da (330) remisyonda olan ve olmayan gruplar arasında remisyonda olan hastaların lehine, eğitim durumu farklılığı dikkat çekmiştir. TMT'nin eğitim ile yakından ilişkili olduğu birçok araştırmada gösterilmiştir (275,331,339). Aktener, çalışmasında bu yanlılığı gidermek üzere toplam eğitim yılını bir karıştırıcı değişken olarak kontrol ettiğinde, remisyonda olan ve olmayan hastalar arasındaki A bölümüne dair farkın ortadan kalktığını, B bölümündeki anlamlı farkın ise sürdüğünü bildirmiştir (330). Bu açıdan bakıldığında, her iki grubun sosyodemografik değişkenlerinin birbirinden farklı olmadığı bu araştırmadaki bulgular, Brissos ve ark.'nın çalışması (82) dışında, literatür ile uyumludur. Brissos ve ark.'nın çalışmasında da (82), bu araştırma ile benzer şekilde remisyonda olan ve olmayan hastaların eğitim, yaş gibi değişkenleri birbirine benzer olmasına rağmen; araştırmacılar makalelerinin son bölümünde örneklem

büyükliğünün sonuçların genellenebilirliğini sınırlandırabileceğini bildirmişlerdir. Bu açıdan bakıldığında, bu araştırmadaki örneklem büyükliğünün Brissos ve ark.'nın çalışmasındaki (82) örneklemin neredeyse iki katı olduğu göz önüne alınırsa, bulguların dikkate değer olduğu düşünölmektedir. Bu çalışmada ayrıca, remisyonda olan hastaların sağlıklı kontrollerle karşılaştırılması sonrasında, hastaların hem A hem de B bölümündeki performanslarının istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük olduğu da bulundu. Literatürde, remisyonda olan şizofreni hastalarının sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığđı araştırmalarda, hastaların A ve B bölümlerinde daha düşük performans sergiledikleri gösterilmiştir (85,87,88). Ancak, bu araştırmalardan ikisinde (85,87) sağlıklı kontrollerin toplam eğitim yıllarının, remisyonda olan hastalardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu dikkat çekmektedir. Brissos ve ark.'nın çalışmasında (88) ise, bu çalışmada olduğu gibi, remisyonda olan hastalar ve sağlıklı kontroller arasında eğitim yılları açısından fark olmadığđı görölmüşür. Bu açıdan bakıldığında, bu araştırmanın bulguları literatür ile uyumludur. Ayrıca, eğitim durumları birbirinden farklı olmayan gruplar (remisyonda olan ve olmayan hastalar ve sağlıklı kontroller) üzerinde gerçekleşmiş ve daha geniş bir örneklemlerle benzer sonuçlar elde etmiş olması açısından da dikkate değerdir.

Karmaşık dikkat becerisini değerlendiren testte (Sayı Sembol Testi), remisyonda olan ve olmayan şizofreni hastalarının performanslarının istatistiksel olarak anlamlı düzeyde birbirinden farklı olmadığđı göröldü. Literatürde aynı görevin kullanıldığđı bir çalışmada da, benzer şekilde iki hasta grubu arasında istatistiksel olarak bir farklılık bulunmamıştır (84). Bu araştırmada ayrıca, remisyonda olan hastaların bu testteki performanslarının sağlıklı kontrollerden daha düşük olduğu da saptandı. Literatürde aynı görevin kullanıldığđı ve sağlıklı kontrollerle remisyonda olan hastaların karşılaştırıldığđı bir araştırmaya rastlandı (89). Araştırmanın bulguları incelendiğinde, bu araştırmadan farklı olarak bu testi tamamlama süresinin dikkate alındığđı ve remisyondaki hastaların testi tamamlama sürelerinin daha uzun olduğu göröldü. Literatürde ayrıca benzer bir görevin (Symbol Digit Modalities Test – Sembol Sayı Modaliteleri Testi) kullanıldığđı bir başka araştırmada, Brissos ve ark.'nın, hastaların toplam puan performanslarının sağlıklı kontrollerden daha düşük olduğunu saptadığđı da göröldü (88). Bu açıdan bakıldığında, bu araştırmanın bulgularının literatür ile uyumlu olduğu düşünölmektedir.

Dil işlevlerini değerlendiren testte (COWA), remisyonda olan ve olmayan hastaların performansları arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir farklılık olmadığı görüldü. Literatürde aynı görevin kullanıldığı ve benzer sonuçlar elde edilen çalışmalara ulaşıldı (84,330). Aktener'in çalışmasında remisyonda olan hastaların bu testteki performanslarının daha iyi olduğu bulunmuş; ancak yukarıda da bahsedildiği üzere, remisyonda olan hastaların eğitim yılları daha fazla olduğundan, bu yanlılığı kontrol etmek için toplam eğitim yılı kontrol edildiğinde, iki grup arasındaki farkın ortadan kalktığı saptanmıştır (330). Bu çalışmanın sonuçları ile çelişen sonuçlar elde edilen bir başka çalışmada ise, remisyonadaki hastaların bu testte daha iyi performans gösterdiği bulunmakla birlikte, yine yukarıda tartışıldığı üzere, araştırmadaki gruplar arasında eğitim farklılıkları olduğu da bildirilmiştir (76). Bu çalışmada ayrıca, remisyonda olan hastaların bu testteki performanslarının sağlıklı kontrollerden daha düşük olduğu bulundu. Literatürde benzer görevin kullanıldığı ve remisyonda olan hastaların daha düşük performans sergilediği çalışmalar mevcuttur (76,85). Ancak her iki çalışmada da, gruplar arasında eğitim yılı farklılığı olduğu, remisyonadaki şizofreni hasta gruplarının sağlıklı kontrol gruplarına kıyasla daha düşük eğitime sahip oldukları da dikkat çekmiştir. Yukarıda bahsi geçen diğer bazı nörobilişsel testler gibi, COWA'nın de eğitimin etkisine oldukça duyarlı olduğu ortaya konmuştur (340). Bu çalışmadaki bulguların literatür ile uyumlu olduğu ve özellikle de toplam eğitim yılı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmayan bir örneklem üzerinde gerçekleştirilmesi nedeniyle literatüre katkı sağladığı düşünülmektedir. Ancak bu çalışmadaki üç grubun (sağlıklı kontroller, remisyonda olan ve olmayan şizofreni hastaları) eğitim durumları ile ilgili analizlerden yukarıda bahsedilmiş ve sınırda anlamlılık düzeyinde ($p=0.056$) olduğu da dile getirilmişti. Bu sebeple, bu bulguların eğitim durumları farklılığı sınırda anlamlılık düzeyinde olmayan gruplar üzerinde tekrar edilmeye ihtiyaç duyduğu da düşünülmektedir.

Kavram oluşturma, soyutlama ve muhakeme becerilerini değerlendiren testte (WCST), remisyonda olan ve olmayan şizofreni hastalarının, testin özellikle yürütücü işlevleri değerlendirdiği düşünülen tamamlanan kategori sayısı ve perseveratif hata yüzdesi performanslarının benzer olduğu görüldü. Literatürde iki grup arasında fark bulamayan araştırmalar (77,81) olduğu kadar, remisyonda olan hastaların daha iyi performans gösterdikleri çalışmalar (76,79,330) da mevcuttur. Kopelowicz ve ark.'nın

çalışmasında (76), remisyonda olan hastaların toplam eğitim yıllarının remisyonda olmayanlara kıyasla daha yüksek olduğundan yukarıda bahsedildi. Helldin ve ark.'nın çalışmasında (79) ise, iki grubun eğitim durumlarına dair bir bilginin verilmediği de yukarıda tartışıldı. Aktener'in çalışmasında ise, grupların eğitim durumlarının birbirinden farklı olduğu bildirilmiş; eğitim yılı düzeltilmesi sonrasında ise iki test puanından yalnızca tamamlanan kategori sayısı açısından remisyonda olan hastaların lehine anlamlılığın devam ettiği gösterilmiştir (330). Bu çalışmada ayrıca, remisyonda olan şizofreni hastalarının sağlıklı kontrollere kıyasla bu testteki performanslarının daha düşük olduğu da bulundu. Literatürde aynı testin kullanıldığı ve remisyondaki şizofreni hastalarının daha düşük performans gösterdiği çalışmalar (85,89) ve iki grup performansı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamayan çalışmalar (76) da mevcuttur. Bahsedilen çalışmalardan iki tanesinde yine eğitim durumu açısından remisyonda olan hastaların daha dezavantajlı olduğu da bildirilmektedir (76,85). Literatürde, WCST'nin eğitim düzeyinden etkilendiği, geniş eğitim aralığına sahip örneklemelerde değerlendirmenin riskli olabileceği ve eğitim düzeyleri için düzeltme yapılmaksızın yapılan değerlendirmelerin yanlış sonuçlanabileceği bildirilmektedir (341). Buna benzer çelişkili sonuçlara, WCST'nin bilgisayarda uygulanan bir benzeri ile (İçsel/Dışsal Boyutları Kaydırma Testi – Intra/Extra Dimensional Shift Task – ID/ED) yapılmış olan çalışmalarda da ulaşılmış; bir çalışmada remisyonda olan şizofreni hastalarının sağlıklı kontrollere kıyasla daha az aşama tamamladığı ve daha fazla yanlış yaptığı (86), bir diğer araştırmada ise iki grup arasında performans farkının bulunamadığı (342) bildirilmiştir. Braw ve ark.'nın çalışmasında, grupların eğitim bilgilerine dair bir bilgi sunulmamış (86); Yun ve ark.'nın çalışmasında ise, grupların eğitim durumlarının heterojen olması bir sınırlılık olarak bildirilmiştir (342). Bunlara ek olarak, her ne kadar ID/ED test WCST'nin bir benzeri olarak kullanılsa da, her defasında iki uyaran sunulduğu için WCST'den daha kolay olduğu (343) ve bu nedenle de kurulum-değiştirme (set-shifting) bozukluklarının hafif görünüşlerine duyarlı olamayabileceği de literatürde tartışılmaktadır (344). Bu çalışmanın bulgularının, kısmen de olsa, literatür ile uyumlu olduğu düşünülmektedir. Ayrıca, WCST üzerinde etkili olabileceği ileri sürülen toplam eğitim yılı gibi bir değişkenin, sınırda anlamlılık düzeyinde olsa da, farklılık göstermediği üç grup üzerinde bu bulguların elde edilmesinin de dikkate değer olduğu düşünülmektedir.

Enterferansa direnç ve tepki ketleme becerilerini değerlendiren testte (Stroop Testi Çapa Formu – Enterferans) remisyonunda olan şizofreni hastalarının, remisyonunda olmayan hastalardan daha iyi performans gösterdikleri saptandı. Literatürde bu bulgu ile uyumlu olan (75) ve çelişen (83,330) bulgular elde eden çalışmalara rastlandı. Meesters ve ark.'nın çalışmasında (83), örneklemin 60 yaş ve üzeri olduğu görülmektedir. Aktener'in çalışmasında ise, remisyonunda olan ve olmayan hastaların eğitim durumlarının birbirinden farklı olması nedeniyle, yapılan eğitim yılı düzeltmesi sonrasında, iki grup arasındaki enterferans performansına dair farklılığın ortadan kalktığı bildirilmiştir (330). Ancak, çalışmada dikkat çeken bir diğer nokta, iki hasta grubunun cinsiyet ve yaş gibi değişkenler açısından da birbirinden farklı bulunmasıdır (330). Cinsiyet, yaş ve düşük eğitim düzeyinin Stroop enterferans performansı üzerinde etkili olduğu; ilerleyen yaşla ve düşük eğitim seviyesi ile performansın düştüğü; kadınların erkeklere kıyasla daha iyi performans sergilediği gösterilmiştir (345). Aktener'in çalışmasında her ne kadar toplam eğitim yılı düzeltmesi yapılmış olsa da, cinsiyet ve yaş değişkenleri ile ilgili bir düzeltme bildirilmemiştir (330). Bu çalışmada ayrıca remisyonunda olan şizofreni hastalarının sağlıklı kontrollere kıyasla enterferansa direnç ve tepki ketleme becerileri açısından daha düşük performans gösterdikleri de saptandı. Literatürde, iki grup arasında sağlıklı kontrollerin lehine performans farklılığı olduğunu gösteren çalışmalara rastlandı (83,88,90). Ancak iki grup performansı arasında istatistiksel olarak fark bulunamayan çalışmalar da mevcuttur (75,346). Chen ve ark.'nın çalışması daha yakından incelendiğinde, remisyonunda olan şizofreni hastaları ile sağlıklı kontroller arasında Stroop enterferans puanı açısından istatistiksel olarak fark bulunmamış ve remisyonundaki hastaların işlevsel bir iyileşme sergilediklerine dair bir gösterge olduğundan bahsedilmiştir (346). Ancak, aynı araştırma içerisinde olay-ilişkili beyin potansiyelleri (event-related brain potentials – ERPs) de test performansı ile eş zamanlı olarak kaydedilmiş, hastalarla sağlıklı kontrollerin ERPs bileşenlerinde farklılıklar olduğu tespit edilmiş ve bu bulgunun hastaların dikkatle ilgili süreçlerdeki işlevsel iyileşmesini de içerebilecek bir telafi edici mekanizma olabileceği tartışılmıştır (346). Rabanea-Souza ve ark.'nın çalışmasında da, grupların cinsiyet açısından eşleştirilmemesi de bir sınırlılık olarak sunulmuştur (75). Bu çalışma ile çelişen sonuçlara ulaşan araştırmalarda dile getirilen sınırlılıklar göz önüne alındığında, bulguların kısmen de

olsa literatür ile uyumlu olduğu düşünülmektedir. Bu araştırmaların yanı sıra, şizofreni hastalarında Stroop etkisi ile ilgili yapılmış olan bir gözden geçirme çalışmasında, Stroop'un çeşitli yöntemlerle (kart ya da tek-deneme) sunuluyor olmasının da şizofrenide kontrollere kıyasla artmış enterferansa dair tutarsız sonuçların bir nedeni olabileceği tartışılmaktadır (25). Yazarlar Stroop'un kart sürümünün Stroop (1935) tarafından geliştirilmiş ve üzerinde bir koşula ilişkin (örneğin birbiri ile uyuşmayan uyaranlar) birçok uyaran içeren bir dizi kartlardan oluştuğunu ve bu sürümde katılımcıdan durmaksızın her bir uyaranın basıldığı rengi söylemesinin istendiğini belirtmişlerdir (25). Yine yazarların belirttiğine göre, Tecce ve Dimartino tarafından sunulan farklı bir yöntem (347), daha sonraki yıllarda sıklıkla kullanılmış ve bu sürüm tek-deneme yöntemi (single-trial methodology) olarak isimlendirilmiştir (25). Bu sürümde ise, bilgisayar ekranında her defasında tek bir uyaran gösterilip (örn., YEŞİL kelimesi kırmızı renkte basılı), katılımcıdan tek bir kelimenin basılı olduğu rengi söylemesi istenir, böylece de tek bir denemeye ilişkin tepki süresine dair bir ölçüm elde edilir (25). Henik ve Salo gözden geçirme çalışmalarında kart sürümüne kıyasla tek-deneme sürümü kullanıldığında normale yakın enterferans tepki süresi bulunmasının nedeni olarak, dikkat dağıtan bilginin her defasında bir kez verilmesinin şizofreni hastalarının uygun dikkat kaynaklarını kullanmalarını sağlaması nedeniyle olabileceğini ileri sürmüşlerdir (25). Stroop ile ilgili yukarıda bilgileri verilen çalışmaların bir kısmında tek-deneme sürümünün kullanıldığı (75,83,89,346), bir kısmında ise hangi sürümünün kullanıldığının bildirilmediği (88) görülmektedir. Yöntem başlığı altında, günümüzde Stroop Testi'nin geçerliği kabul edilmiş standart bir sürümünün bulunmadığı (190), hasta ve yaşlı gibi dezavantajlı gruplarda uzun süren testlerin test puanlarını olumsuz bir şekilde etkilediği ve kısa formların kullanılmasının gerektiğine (221-223) ilişkin tartışmalar özetlenip, bu çalışmada kısa olan bir kart sürümünün kullanıldığına dair bilgi sunulmuştur. Stroop testinin bilgisayarlı sürümüne ilişkin çalışmaların gözden geçirildiği bir çalışmada ise, geçerlik ve güvenilirliğine dair çok az çalışma bulunduğu, bunun nedeninin Stroop testi uzun bir psikometrik tarihe sahip olduğu için araştırmacıların kendi araçlarının da benzer geçerlik ve güvenilirliğe sahip olduğunu düşünmeleri olabileceği ancak bilgisayarlı Stroop testlerinin psikometrik özelliklerini çalışan ve bildiren daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç duyulduğu bildirilmektedir (348). Kullanılan sürümün enterferans

süresine etkisi ve ayrıca bilgisayarlı tek-deneme sürümünün de geçerlik ve güvenilirliğine dair oluşmuş geniş bir literatür olmaması göz önüne alındığında, bu sürümün kullanıldığı çalışmaların bulgularının genellenebilirliğinin tartışmalı olduğu düşünülmektedir.

Sözel davranışın yürütücü yönlerini değerlendiren testte (Kategori Akıcılık Testi), remisyonda olan ve olmayan hastaların performansları arasında istatistiksel olarak fark olmadığı bulundu. Literatürde benzer görevlerin kullanıldığı çalışmalarda çelişkili sonuçlar elde edildiği görülmektedir. Remisyonda olan hastaların olmayanlara kıyasla daha iyi performans gösterdikleri bir çalışmaya (76,330) ve remisyonda olan ve olmayan hastaların performansları arasında istatistiksel düzeyde anlamlı bir farklılık bulunamamış çalışmalara (77,84) rastlandı. Anlamlı fark bulamayan çalışmalar incelendiğinde, Hofer ve ark.'nın çalışmasında (77), bu çalışmadaki ile aynı kategorinin (hayvan) kullanıldığı ve iki grup arasındaki farklılığa dair değerin anlamlılık düzeyinin sınırda ($p=0.06$) bildirildiği görüldü. Pinna ve ark.'nın çalışmasında (84) ise kullanılan kategorinin (süper market ürünleri ya da tamir aletleri) farklı olduğu dikkat çekti. İki grup performansları arasında fark olduğu gösterilen Kopelowicz ve ark.'nın çalışmasında (76) da, hasta gruplarının eğitim durumları arasında anlamlı farklılık olduğundan yukarıda bahsedilmişti. Aktener'in çalışmasında da, iki grup arasındaki eğitim farklılığı düzeltildikten sonra da bu test performansındaki farklılığın devam ettiği bildirilmiştir (330). Ancak, yine yukarıda da tartışıldığı üzere, bu çalışmada iki hasta grubu cinsiyet ve yaş gibi değişkenler açısından da birbirinden farklı bulunmuştur (330). Eğitim düzeyi yüksek olan ve daha genç olan kişilerin kategori akıcılık performansının da iyileştiği literatürde gösterilmiştir (349). Remisyonda olan şizofreni hastalarının performanslarının sağlıklı gönüllülerden düşük olduğu bu çalışmanın bir diğer bulgusudur. Literatürde, iki grubu karşılaştıran çalışmalarda iki grubun arasında şizofreni hastalarının aleyhine fark bildiren (83,85) ve istatistiksel olarak anlamlı fark bulamayan (76) çalışmalara rastlandı. Bu çalışmalardan birinde örneklemin 60 yaş ve üzeri hastalardan oluştuğu; diğerlerinde ise şizofreni hastalarının sağlıklılara kıyasla istatistiksel olarak daha düşük eğitim düzeyine sahip oldukları görüldü. Bu çalışmadaki bulguların literatür ile kısmen uyumlu olduğu ve toplam eğitim yılı ve yaş gibi sosyodemografik değişkenler açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmayan bir örneklem

üzerinde gerçekleştirilmesi nedeniyle literatüre katkı sağladığı düşünülmektedir. Ancak bu çalışmadaki üç grubun (sağlıklı kontroller, remisyonda olan ve olmayan şizofreni hastaları) eğitim durumları ile ilgili analizlerden yukarıda bahsedilmiş ve sınırda anlamlılık düzeyinde ($p=0.056$) olduğu da dile getirilmişti. Bu sebeple, bu bulguların eğitim durumları farklılığı sınırda anlamlılık düzeyinde olmayan gruplar üzerinde tekrar edilmeye ihtiyaç duyduğu da düşünülmektedir.

Bulgular genel olarak gözden geçirildiğinde, remisyonda olan hastaların sözel öğrenme ve uzun süreli bellek, anlık görsel bellek, işleyen bellek, yürütücü işlevler değerlendirmesi yapan testlerde, remisyonda olmayan hastalara kıyasla daha iyi performans gösterdikleri görülmektedir. Aynı testlerin kullanıldığı çalışmalara dair literatürde ulaşılabilen bulgular yukarıda sunulmuştu. Bu çalışmaların yanı sıra, şizofreni hastalarında nörobilişsel bozukluklara dair yapılmış olan gözden geçirme çalışmalarında da bu çalışmanın bulgularına benzer şekilde, şizofreni hastalarının işlevselliklerinin bozulmasında anlık ve uzun süreli bellek, işleyen bellek ve yürütücü işlevler bozukluklarının rol oynadığı dile getirilmiştir (4,5). Bu çalışmada ayrıca, remisyonda olan hastaların yalnızca dikkat ve sözel işleyen bellek değerlendirmesi yapılan testteki performanslarının sağlıklı kontrollerin performansı ile aynı olduğu görülmektedir. Yine bu sonuçlara dair ulaşılan literatür bulguları yukarıda bildirilmişti. Bu bulguların yanı sıra, çalışan (tam zamanlı ve yarı zamanlı) ve çalışmayan şizofreni hastaları ile yapılan bir çalışmada da, işleyen belleğin de içinde bulunduğu özgül bazı nörobilişsel işlevsellik alanlarının, hastaların mesleki işlevselliği ile anlamlı bir şekilde ilişkili olduğu ileri sürülmüştür (350). Şizofreni hastalarının nörobilişsel becerilerinin farklı remiyon durumlarındaki karşılaştırmaları ve remisyondaki hastaların sağlıklı kontrollerle karşılaştırılması sonucunda elde edilen bu kesitsel bulguların literatür ile uyumlu olduğu düşünülmektedir.

Bu çalışmada, hastaların klozapin kullanım durumu açısından nörobilişsel test performanslarının farklılaşıp farklılaşmadığı da incelendi. Değerlendirme sırasında klozapin kullandığını ve kullanmadığını bildiren hastalar ikiye ayrıldı ve sosyodemografik ve klinik özellikler açısından karşılaştırmaları yapıldı. Tüm değişkenler içerisinde, klozapin kullanan hastaların hastalık başlangıç yaşlarının daha küçük olduğu görüldü. Literatürde, klozapin kullanan/tedaviye dirençli hastalar ve klozapin kullanmayan/tedaviye dirençli olmayan hastalarla yapılmış olan bir kesitsel

çalışmada, klozapin kullanan hastaların tanılama sırasındaki yaşlarının, bu çalışmadaki bulguya benzer şekilde, daha küçük olduğu; bu nedenle de hastalığın bu hastalarda daha ağır seyrediyor olabileceği bildirilmiştir (91). Bu çalışmada ayrıca, iki hasta grubunun tüm nörobilişsel test puanları karşılaştırıldığında, sözel öğrenme ve bellek değerlendirmesi yapan testin (RAVLT) anlık bellek uzamını değerlendiren bölümünde (RAVLT 1) klozapin kullanan hastaların daha düşük performans sergiledikleri görüldü. Literatürde, klozapin kullanan hastaların anlık bellek performanslarının iyileştiğini gösteren (92,93) ve herhangi bir iyileşme olmadığını bildiren (94) çalışmalara rastlandı. Woodward ve ark.'nın, klozapinin de içinde bulunduğu atipik antipsikotik ilaçların nörobilişsel değişim üzerindeki etkisini araştırdıkları bir meta-analiz çalışmasında, atipik antipsikotiklerin, tipiklere kıyasla, genel nörobilişsel işlevselliği iyileştirmede daha başarılı olduğu; özellikle de öğrenme alanında iyileşmelerin gözlemlendiği bildirilmiştir (95). Ancak, Czepielewski ve ark., bu meta-analiz çalışmasına dâhil edilen çalışmaların sürelerinin medyan değerinin 14 hafta olduğunu, bu nedenle de klozapinin nörobiliş, özellikle de hastaların öğrenme potansiyelleri, üzerindeki uzun süreli etkisinin açıklığa kavuşmadığını bildirmişlerdir (91). Yukarıda da bahsedildiği üzere, yazarların tedaviye dirençli olan ve olmayan şizofreni hastaları ile yürüttükleri çalışmalarında, klozapin kullanan grubun kesintisiz olarak 18.23 ± 4.71 yıldır bu ilacı kullandıkları; kullanmayan gruptaki hastaların ise hastalıklarının hiçbir döneminde bu ilacı kullanmadıkları bildirilmiş ve kesitsel olarak iki grubun performansları karşılaştırıldığında, uzun süreli klozapin tedavisinin sözel öğrenme becerisini geliştirmediği ileri sürülmüştür (91). Bu çalışmada, hastaların değerlendirme sırasında kullandıkları ilaç isimleri, hastaların ifadelerine göre kaydedildi. Bunun dışında, klozapin kullanmayan hastaların daha önce bu ilacı kullanıp kullanmadıkları ya da kullanan hastaların ne kadar süredir kullandıkları gibi bilgiler edinilmedi. Her ne kadar bu bilgiler karıştırıcı değişken olabilme potansiyeline sahip olsalar da, bu çalışmadaki bulguların literatür ile kısmen uyumlu olduğu düşünülmektedir. Czepielewski ve ark.'nın çalışmasına (91) benzer şekilde, bu çalışmadaki klozapin kullanan hastaların hastalık başlangıç yaşlarının küçük olması, hastalığı daha ağır yaşamalarına neden oluyor olabilir. Her ne kadar istatistiksel olarak anlamlılık düzeyine erişmese de, tüm testlere bakıldığında (TMT – A bölümü, COWA, Stroop Testi – enterferans bölümü hariç) klozapin kullanan hastaların

performanslarının daha düşük olduğu gör÷lmektedir. Benzer bir eğilim, sayısal olarak bildirilmese de, Czepielewski ve ark.'nın çalışmalarında (91) sundukları figürde de dikkat çekmektedir. Yazarlar sonuç olarak bulgularının, klozapinin erken dönemde kullanıldığı şizofreni hastalarında bilişsel performansın değerlendirileceğı boylamsal çalışmalara ilişkin ihtiyaç ile birleştğini tartışmışlardır (91). Bu çalışmada ayrıca, klozapin kullanan hastaların, sözel çağrışım akıcılığını (COWA) ve sözel davranışın yürütücü yönlerini (Kategori Akıcılık Testi) değerlendiren testlerde, klozapin kullanmayan hastalara kıyasla daha fazla perseverasyon yaptıkları da bulundu. Farklı perseverasyon çeşitlerinden yukarıda ayrıntılı bir şekilde bahsedilmişti. Sözel akıcılık testlerinde, bu farklı perseverasyon çeşitlerinden tekrarlanan (recurrent) perseverasyonun en yaygın olarak gör÷ldüğü bildirilmektedir (300,351). Nys ve ark., yüksek düzeydeki perseveratif yanıtlarla caudate nucleus'un ilişkili olduğunu; süregiden yanıtların ketlenmesinde basal ganglia'nın rolü olduğunu göstermişler ancak farklı perseverasyon türlerini, her birinin farklı beyin alanları ya da klinik görünimleri olsa da, birbirinden ayırt edemediklerini belirtmişler ve dorsolateral prefrontal korteksin perseveratif yanıtlarla ilişkisinin göz ardı edilemeyeceğini eklemişlerdir (352). Sözel akıcılık görevlerinde frontal lob katılımının önemini savunan ve perseverasyonların nedeninin aktif tepkilerin ketlenmesindeki güçlük olduğunu ileri süren bir görüş (294) yukarıda tartışılmıştı. Yine benzer şekilde kimi yazarlara göre, frontal lobların ketleyici (inhibitory) süreçlerinin süregiden bilişsel işlevleri kontrol görevinde yer alıyor oluşu nedeniyle, perseverasyonların ortaya çıkışında frontal loblardaki yürütücü kontrol süreçlerinin işlev bozukluğunun yer alıyor olması olası göz÷kmektedir (351). McNamara ve Albert, bu teoriyi literatür ışığında tartışmışlar ve sözel perseverasyonun üretiminde “enterferansa direnç” ve “dikkat değişimleme” gibi ketleyici kontrol süreçlerinin de önemli olduğuna dair deneysel kanıtların olduğunu ileri sürmüşler ve ketleyici kontrolde prefrontal korteksin çok önemli olmasından dolayı, enterferansa direnç ve dikkat değişimleme süreçleri ile prefrontal sistemlerin ilişkili olmasının şaşırtıcı olmayacağını ileri sürmüşlerdir (351). Yazarlar, klozapinin prefrontal kortekste hücre dışı dopamin konsantrasyonunu arttırdığını gösteren çalışmaları (353,354) öne sürerek, uzun süreli klozapin kullanımının prefrontal kortekste aşırı dopamin düzeyi ile sonuçlanabileceğini tartışmışlardır (351). Prefrontal kortekste aşırı dopamin aktivitesinin de, bu beyin

bölgesi tarafından yönetilen bilişsel işlevlere zararlı olabileceği bir hayvan çalışmasında ortaya konmuştur (353). Şizofreni hastalarında, özellikle de sözel akıcılık testlerindeki perseverasyon hataları ile ilgili yapılmış az sayıda araştırmadan yalnızca birinde, kullanılan antipsikotik ilaçlar ile sözel akıcılık testlerindeki hatalar arasında bir ilişki bildirilmiş; tipik antipsikotik kullanan hastaların daha fazla perseverasyon yaptıkları ileri sürülmüştür (300). Galaverna ve ark.'nın çalışmalarında sonuçlara, bu çalışmadan farklı olarak, ilaçların dozajları üzerinden ulaşılmıştır (300). Yazarlar, elde ettikleri bulguların klinik faydasının bu tarz bir analizi, yani basit bir görev olan sözel akıcılık görevlerinin bilişsel mekanizmalarını araştırarak çalışmalarda yalnızca toplam doğru sayısının değil aynı zamanda hastaların ortaya koyabilecekleri hata türlerinin de dikkate alınmasını, desteklediğini ileri sürmüşlerdir (300). Araştırmalarının sonunda da, bu yanlışlara dair analizlerin şizofreni hastalarının davranışlarının (örn. dezorganize konuşma ve diseksekütif işlev gibi) daha karmaşık düzeylerde anlaşılmasına yardımcı olacağını tartışmışlardır (300). Literatürde benzer şekilde sağlıklı bireylerde ve şizofreni hastalarında karmaşık beyin-davranış etkileşimleri araştırmaları sırasında yanlışların da gözlenmesi gerektiği başka araştırmacılarca da dile getirilmektedir (355). Bu çalışmada elde edilen bulgular, literatürde son zamanlarda dile getirilmeye başlanan sözel akıcılık testlerindeki hataların da dikkate alınması gerektiğine dair yaklaşımın önemini destekler niteliktedir. Her ne kadar kesitsel olarak elde edilmiş olsa da, bulguların şizofrenideki uzun süreli klozapin kullanımına dair yukarıda özetlenen çalışmalarla paralel olduğu düşünülmektedir. Ancak, sonuçların genellenebilirliği konusunda ise yukarıda belirtilen kısıtlılıkların (değerlendirme anında kullandıkları ilaç isimlerinin yalnızca hastanın beyanı ile edinilmesi, klozapin kullandığını bildiren hastaların ne kadar süredir kullandıkları ve dozajına dair bilgilerin edinilmemesi, klozapin kullandığını bildirmeyen hastaların daha önceden bu ilacı kullanıp kullanmadığı bilgisinin alınmaması) da göz ardı edilmemesi gerekmektedir. Bulguların, yine yukarıda da değinildiği gibi, klozapinin erken dönemde kullanıldığı şizofreni hastalarında boylamsal çalışmalarla desteklenmesi gerektiği düşünülmektedir.

Bu çalışmada, hastaların hastalık başlangıç yaşı açısından nörobilişsel test performanslarının farklılaşıp farklılaşmadığı da incelendi. Değerlendirme sırasında hastalardan edinilen bilgiler ışığında, tüm hastalar hastalığın başlama yaşı açısından

18 yaş altı ve üstü başlangıçlı olarak iki gruba ayrıldı. İki grubun tüm nörobilişsel testlerdeki performansları karşılaştırıldı ve hiçbir test performansı açısından istatistiksel olarak farklılaşmadıkları görüldü. Bu çalışmada, geç başlangıçlı şizofreni hastalarının sayısı (N=4) oldukça az olduğundan, gruplar 18 yaş altı ve üstü olarak ayrıldı. Bu ayırmda dahi, iki grubun örneklem sayılarının (18 yaş altı başlangıçlı hastalar için N=29; 18 yaş üstü başlangıçlı hastalar için N=105) birbirinden oldukça farklı olduğu görülmektedir. Literatürde bu konuda yürütölmüş tek bir meta-analiz çalışmasında da, birçok çalışmanın küçük örneklemlere sahip olduğu ve araştırmalarda yer alan ilişkilerin yaşam boyu devam edip etmediğinin değerdendirebilebilmesi için bu meta-analiz çalışmasının yürütöldüğü bildirilmiştir (104). Ayrıca bu çalışmada iki grubun hastalık başlangıç yaşı ortalamaları her ne kadar istatistiksel olarak birbirinden farklı bulunsa da, ortalama yaşlar arasındaki farkın 11 yıla yakın olduğu; yalnızca 4 hastanın 40 yaş üstü başlangıçlı olduğu göz önüne alındığında hastalık başlangıç yaşı 19-39 aralığında olan hastaların sayısının oldukça fazla olduğu görülmektedir. Yine, hastalık başlangıç yaşına dair bilgiler hastaların kendilerinden sözel olarak edinildiği için, güvenilirlikleri konusunda soru işaretleri bulunmaktadır. Zira literatürde hastalık başlangıç yaşı (age at onset) ile ilgili olarak, örneğin ilk hastane yatışındaki yaş, ilk (pozitif) psikotik belirtinin ortaya çıktığı yaş ya da doktora ilk başvuru olan yaş gibi farklı tanımlamaların olduğu ve bir fikir birliği bulunmadığı belirtilmektedir (356). Bu çalışmada da, hastalara yalnızca “hastalık başlangıç yaşı” (bkz: EK-2) sorulmuş ve bunun için herhangi bir tanım bildirilmemiştir. Dolayısıyla, hastaların bildirimlerinde de bu bilgi açısından farklılıklar olabileceği de düşünölmektedir. Ve son olarak, iki grubun sosyodemografik bilgileri karşılaştırıldığında, 18 yaş altı başlangıçlı şizofreni hastalarının yaş ortalamalarının istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük olduğu dikkat çekmektedir. Kişinin karar alma süreçlerinde bilgiyi hızlıca işlemeleme ya da dönüştürmesini gerektiren bilişsel görevlerdeki (işlemeleme hızı, işleyen bellek, yürütücü işlevler gibi) gerilemeler, normal yaşlanmanın bilişsel süreçler üzerinde yarattığı en önemli değışiklik olarak kabul edilmektedir (357). Dolayısıyla, bazı nörobilişsel alanlarda daha düşük performans göstermesi beklenen 18 yaş altı başlangıçlı hastalar bu yaş avantajıyla düşük performanslarını telafi etmiş olabilirler. Tüm bunlar göz önüne alındığında, bahsi geçen değışkenlerin (grupların örneklem sayıları farklılığı, grupların hastalık başlangıç yaşları arasındaki farkın az oluşu,

başlangıç yaşına dair alınan bilginin net bir tanımın olmayışı ve hastanın beyanına dayanması, 18 yaş altı başlangıçlı hastaların yaş avantajı) bu iki grubun nörobilişsel test performanslarının birbirinden farklı çıkmayışını etkileyebilecek değişkenler olabilecekleri düşünülmektedir. Erken başlangıçlı şizofreninin bilişsel süreçler üzerindeki etkisinin hastalık tanısının konmasının ardından başlayacak boylamsal çalışmalarla ortaya konulması daha doğru sonuçlar ortaya koyacaktır. Bununla birlikte, şizofreni hastalarının izlem değerlendirmelerinde (Çalışma 2), boylamsal değişkenlerin ilişkilerini daha net bir şekilde ortaya koyabilmek için, izlem değerlendirmesine alınan hastaların (N=50) ilk değerlendirmedeki kesitsel analizlerinde hastalık başlangıç yaşının ilişkili olduğu nörobilişsel işlevlere ilişkin tartışmalar aşağıda yürütülmektedir.

Bu çalışmada, hastaların tedavi durumları açısından nörobilişsel test performanslarının farklılaşıp farklılaşmadığı da incelendi. Hastalar, sözel olarak bildirdikleri antipsikotik kullanımlarına göre tekli antipsikotik kullanan ve çoklu antipsikotik kullanan şeklinde iki gruba ayrıldı. Yapılan analizler sonrasında, iki grubun nörobilişsel testlerdeki performanslarının birbirinden farklılaşmadığı görüldü. Chakos ve ark., 1380 şizofreni hastası ile yaptıkları kesitsel ve korelasyonel çalışmalarında, antipsikotik çoklu tedaviye ilişkin en önemli bulgularının birden fazla antipsikotik tedavi almakta olan hastaların daha düşük nörobilişsel puanlara sahip olduklarını bulmaları olduğunu bildirmişlerdir (99). Yazarlar, antipsikotik çoklu tedavi ile düşük nörobilişsel puanlar arasındaki ilişkinin, antikolinergik yan etkilerin artışı ile ortaya çıkan bir tedavi yan etkisi olabileceğini ya da daha şiddetli bilişsel problemlere sahip hastaların daha fazla tedavi uyumu problemleri olması nedeniyle çoklu antipsikotik ile tedavi ediliyor olabileceklerini tartışmışlardır (99). Hori ve ark. ise antipsikotik kullanımını standart ve standart olmayan şeklinde ikiye ayırmışlar; standart olmayan kullanımı çoklu antipsikotik kullanımı ya da günlük klorpromazin eşdeğer dozunun 1000 mg'dan fazla olması şeklinde tanımlamışlar ve sonuçta standart olmayan antipsikotik kullanımı grubundaki hastaların görsel bellek, gecikmeli bellek, yürütücü işlevler performanslarının daha düşük olduğunu bulmuşlardır (100). Chakos ve ark.'nın tartıştığı gibi (99), Hori ve ark. da, standart olmayan tedavi alan hastaların hastalıklarının daha şiddetli seyrediyor olabileceğini bu nedenle ek bir tedaviye ihtiyaç duyulmuş olabileceğini ya da çoklu tedavi ya da haddinden fazla antipsikotik dozajının

beyinde yarattığı zararlı etkiler nedeniyle bu hastaların daha kötü bilişsel işlevlere sahip olmalarının da olası bir açıklama olabileceğini tartışmışlardır (100). Yine başka bir araştırmada, çoklu antipsikotik tedavisi alan hastaların sözel bellek, işleyen bellek, sözel akıcılık, işleme hızı ve yürütücü işlevler açısından, tekli antipsikotik kullananlara kıyasla daha kötü bilişsel bozukluklar sergiledikleri gösterilmiş; ancak bu çalışmada yaş, PANSS puanları ve klorpromazin eşdeğer dozunun iki grup açısından farklı olması nedeniyle bilişsel hasarların bu değişkenlerden etkilenmiş olabileceği ileri sürülmüştür (102). Kontis ve ark.'nın çalışmasında ise, karıştırıcı olabilecek değişkenler (hastalığın şiddeti ya da süresi, hastalık başlangıç yaşı, antipsikotik tedavisinin süresi, vs.) kontrol altına alındığında, çoklu antipsikotik tedavisinin bilişsel süreçler üzerinde bir etkisi olmadığı bulunmuştur (103). Yazarlar sonuç olarak, antipsikotiklerin bilişsel süreçler üzerinde küçük bir etkiye sahip olduklarına dair hipotezin geçerli olması durumunda bunun iki antipsikotiğin eş zamanlı kullanımından doğan bilişsel bozukluklar üzerindeki anlamlı etkiyi maskeliyor olabileceğini tartışmışlardır (103). Bu çalışmadaki iki grubun sosyodemografik ve klinik bulguları incelendiğinde, tekli antipsikotik tedavi grubundaki hastaların hastalık belirtileri başladıktan sonra TGPS'lerinin ve PANSS negatif belirti puanlarının çoklu antipsikotik kullanan hastalardan daha yüksek olduğu görülmektedir. Literatürde, ilk epizot psikoz hastaları ile yapılmış kesitsel çalışmaların bir meta-analizinde planlama/problem çözme becerisi ile TGPS arasında küçük ama anlamlı bir ilişki bildirilmiştir (137). Yine, ilk epizot hastalarında gerçekleştirilmiş bazı boylamsal çalışmalarda TGPS ve bilişsel işlevsellik arasında ilişki olduğu bildirilmektedir (138,140). Negatif belirtilerin de şizofrenide bilişsel işlevsellik ile ilişkili olduğu bildirilmektedir (152). Dolayısıyla, bazı nörobilişsel alanlarda daha düşük performans gösterebileceği beklenen çoklu antipsikotik kullanan hastaların, tekli antipsikotik tedavisi alan hastalara kıyasla daha düşük TGPS'ye ve negatif belirtilere sahip olmaları nedeniyle, düşük performansları telafi edilmiş olabilir. Bunun yanı sıra, diğer karıştırıcı olabilecek faktör de, hastaların kullandıkları ilaç isimlerinin sözel bildirim yoluyla edinilmesi, dozlarına dair bilginin ve klorpromazin eşdeğer dozlarına dair bilgilerin alınmamasıdır. Özellikle, iki grubun dozajlar açısından birbirinden farklılaşıp farklılaşmadıklarına dair bir değerlendirmenin olmayışı, bulguların genellenebilirliği konusunda soru işaretleri yaratmaktadır.

Bu tezin Çalışma-1 bölümünde, şizofreni hastalarının sağlıklı kontroller ile ve kendi içerisinde remisyonda olan ve olmayan, klozapin kullanan ve kullanmayan, hastalık başlangıç yaşı 18 yaş altı ve üstü olan, tekli ve çoklu antipsikotik tedavi alan hastalar açısından karşılaştırmaları sonrası elde edilen ve Bulgular ana başlığı altında 4A. Çalışma 1 alt başlığında sunulan sonuçları, literatür ışığında ayrıntılı bir şekilde yukarıda tartışıldı.

Kesitsel çalışmalarla elde edilen bulgular dikkat çekici olsa da, bu çalışmaların sonucunda elde edilen bulgularla nedensel bir ilişki ortaya konamamaktadır. Kesitsel çalışmalar, her ne kadar şizofreni hastalarının yaşadıkları bilişsel bozuklukları ortaya çıkarsa da, bu bozukluklara ilişkin daha net bilgilere boylamsal çalışmalar yoluyla ulaşılacağı açıktır. Bu sebeple, Çalışma 2 bu tez çalışmasının ilk bölümüne katılmış olan hastaların bir kısmının katılımı ile boylamsal bir çalışma olarak devam etti ve bu çalışmaya ilişkin bulgular literatür ışığında aşağıda tartışıldı.

5.2. Çalışma 2- Şizofreni Hastalarının İzlem Değerlendirmeleri

Çalışma 1'e katılan 135 şizofreni hastasının 65'i (%48,1) Çalışma 2'ye katılmayı kabul ederken, geri kalan hastalar çeşitli nedenlerle (reddetme, adres-telefon değişikliği, vefat, vb.) çalışmaya dâhil olmadı. İzlem sürelerinde minimum/maksimum ay aralıkları farkının fazla olmasından dolayı, istatistiksel olarak daha anlamlı sonuçlar elde edebilmek için izlem aralığı sınırlandırıldıktan sonra oluşan örneklem ile izleme dâhil olmayan hastaların sosyodemografik ve klinik özellikleri karşılaştırıldığında, Pozitif ve Negatif Belirtiler Ölçeği'nin Negatif Belirtiler alt ölçeği puanları açısından farklılık olduğu görüldü. Rund şizofreni hastalarında boylamsal çalışmalara dair bir gözden geçirme çalışmasında, ilk değerlendirme ve izlem değerlendirmesi arasındaki hasta kayıplarını (dropout) bir metodolojik problem olarak tanımlamıştır (110). Gözden geçirdiği çalışmalarda bunun ciddi bir sınırlandırma olduğunu çünkü irtibat kurulamayan ya da çalışmada yer alamayan hastaların, yeniden değerlendirilen hastalardan farklı bir gidişata sahip olabileceğini, bunun da bu hastaların bilişsel çöküşü ile ilişkili olabileceğini; bu durumun da bilişsel düşüş yaşayan hastaların aleyhine bir yanlılık oluşturabileceğini ileri sürmüştür (110). Bu çalışmada iki grup arasında izlem çalışmasına katılan şizofreni hastalarının lehine ortaya çıkan negatif

belirtilerdeki bu farklılığın, bilişsel işlevlere de yansıyabilecek bir değişken olduğu düşünülmektedir. Zira aynı çalışmada Rund negatif belirtileri daha çok olan hastaların daha şiddetli bilişsel bozukluklar sergilediklerini ileri sürmüştür (110). Çalışma 2’de, hastalara ulaşabilmek için ilk çalışmaya dâhil edilmiş şizofreni hastalarından verdikleri iletişim bilgilerine ulaşamayanlar için tüm poliklinik kayıtları gözden geçirildi. Buna rağmen katılmayı reddeden hasta oranından (%22,2) daha büyük oranda hastanın (%23,0) poliklinik takibinde güncel adres-telefon bilgisinin bulunmadığı ya da hastaların Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı Şizofreni ve Diğer Psikotik Bozukluklar Polikliniği dışında başka bir hastane (şehir içi ya da dışı) takibinde olmalarından ötürü katılamadıkları tespit edildi. Bu nedenle ulaşamayan hastaların bilişsel işlevlerindeki farklılıktan ziyade farklı değişkenlerin (poliklinik bilgilerinin güncellenmemesi, şehir dışında yaşama, uzak mesafe nedeniyle farklı hastane takibine geçme, vb.) etkili olabileceği de düşünülmektedir.

İzlem örneklemindeki hastaların ilk ve izlem değerlendirmesindeki klinik özellikleri karşılaştırıldığında, beden kütle indeksi (BMI), Pozitif ve Negatif Belirtiler Ölçeği’nin alt ölçekleri ve toplam puanları ile remisyonda olup olmamaları açısından farklılaşmadıkları görüldü. Bu durumun, ilk ve izlem değerlendirmesi arasında ortaya çıkabilecek bilişsel farklılıkların yorumlanması ve tartışılması açısından bir avantaj oluşturduğu düşünülmektedir.

İzlem örneklemindeki hastaların ilk ve izlem değerlendirmelerindeki tüm nörobilişsel test puanları karşılaştırıldığında, yalnızca görsel belleği değerlendiren Görsel Üretim Testi’nin hemen hatırlama ve toplam puanları ile kısa süreli işitsel sözel belleği ve işleyen belleği değerlendiren ACT puanı açısından istatistiksel olarak farklılıklar saptandı. Hastaların her iki testteki ilk değerlendirme performanslarının izlem değerlendirmesindeki performanslarından daha iyi olduğu görüldü. Şizofrenide bu çalışmada kullanılan görevle aynı görevi kullanan görsel bellek ile ilgili yapılmış olan boylamsal çalışmalarda, zaman içerisinde görsel bellek işlevlerinde iyileşme bildiren (42) ya da kontrollerden daha az iyileşme ya da kötüleşme bildiren (160,358) çalışmalar olduğu yani sonuçların tutarsız olduğu görülmektedir. Tyson ve ark., bu tutarsızlığın çalışmaların yöntemlerinin, kullanılan testlerin, dâhil edilen hastaların sayısının, izlem aralığı uzunluğunun ve birçok bellek testinin düşük güvenilirliği gibi

farklılıklardan kaynaklanabileceğini ileri sürmüşlerdir (359). Çalışmalar yakından incelendiğinde, birinde hastanede yatmakta olan kronik hastaların (N=38) 6 ay izlem aralığı ile yer aldığı (42); diğerinde (358) hastaneden taburcu olmuş ilk epizot hastalarının (N=52) iki yıl izlem aralığı ile dâhil edildiği; bir diğerinde ise yine ilk epizot şizofreni anısı almış hastaların (N=21) 10 yıl izlem aralığı olduğu görülmektedir. Her ne kadar bu üç çalışmada bu çalışmadaki ile aynı görev kullanılsa da, hem örneklem sayılarının, hem izlem aralıklarının hem de hasta profillerinin birbirinden farklı olması nedeniyle bu tutarsız sonuçların ortaya çıkmış olabileceği düşünülmektedir. Albus ve ark. (358) ve Hoff ve ark.'nın (160) çalışmalarında dikkat çeken bulgu, hastaların izlem değerlendirmelerindeki görsel bellek puanlarının, çalışmalardaki kontrollere kıyasla, bir iyileşme göstermemesi nedeniyle bildirdikleri kötüleşmedir. Bu çalışmadaki bulguya daha yakından bakıldığında ise, hastaların ilk ve izlem değerlendirmelerindeki puanlarından yalnızca hemen hatırlama ve toplam puanları açısından bir farklılık olduğu görülmektedir. Geciktirilmiş hatırlamanın ise, anlamlılık değerinin yani p değerinin ($p=0.053$) sınırda anlamlılık (p değeri 0.05 ile 0.10 arasında ise) düzeyinde olduğu dikkat çekmektedir. Yine toplam puanın anlamlılık değerine bakıldığında ise ($p=0.036$) anlamlılık düzeyi için belirlenen değere ($p=0.05$) oldukça yakın olduğu da görülmektedir. Bu izlem çalışmasında her ne kadar bir kontrol grubu olmasa da, literatürde gösterilmiş olan kontrol grubuna kıyasla olan kötüleşmeye benzer bir tablonun, 50 şizofreni hastası üzerinde yaklaşık beş yıl izlem aralığı ile gösterilmiş olmasının dikkat çekici olduğu düşünülmektedir.

Hastaların bilişsel işlevselliğe dair gidişatlarını daha etkili bir şekilde değerlendirebilmek için, nörobilişsel testlerden elde edilmiş olan 32 ayrı test puanı, Tablo 2'de sunulmuş olan ilgili literatür çerçevesinde 7 nörobilişsel alan şeklinde gruplandırıldı. Hastaların bu nörobilişsel işlevlerle ilgili ilk ve izlem değerlendirmelerindeki performansları karşılaştırıldığında, görsel bellek, dil, öğrenme ve bellek, işleme hızı, dikkat, yürütücü işlevler ve işleyen bellek, toplam nörobilişsel beceri ve ZK performanslarının her iki değerlendirmede de benzer olduğu görüldü. Literatürdeki boylamsal çalışmalara dair yapılmış olan gözden geçirme ve meta-analiz çalışmalarında da, şizofreni hastalarında zaman içerisinde bir bilişsel çöküşün olmadığı bildirilmektedir (110-112).

Literatürde, bu çalışmadaki ile paralel şekilde, şizofreni hastalarının zaman içerisinde bilişsel bir çöküş yaşamadığını ve bilişsel işlevlerinin bir şekilde sabit kaldığını gösteren boylamsal çalışmalar vardır (109,115,116,143,149,150,153-155,157,160,238,358,360-410).

Şizofrenide ZK'nın boylamsal olarak çalışıldığı az sayıda çalışma mevcuttur (411-416). Horan ve ark., ilk epizot şizofreni hastaları ile 12 aylık bir izlem çalışması yürütmüşler ve ZK test performanslarının stabil olduğunu göstermişlerdir (411). Sullivan ve ark., ilk epizot psikoz hastaları ile yürüttükleri çalışmada 6 ve 12. aylarda olmak üzere iki ayrı izlem değerlendirmesi yapmışlar ve hastalarda ZK becerisinin stabil kaldığını bulmuşlardır (412). Benzer şekilde, Ayesa-Arriola ve ark., yine ilk epizot hastalarında ilk değerlendirmeden sonra 1. ve 3. yıllarda olmak üzere iki ayrı izlem gerçekleştirmişler ve sonuçta ZK test performansı açısından test-tektar test farklılıkları bulamamışlardır (413). Valaparla ve ark. ise şizofreni semptomatik evre ve klinik remisyon evrelerinde ZK becerileri açısından farklılaşıp farklılaşmadığını görmek üzere, ortalama izlem süresi yaklaşık 4 ay olan bir çalışma yürütmüşler ve hastalığın her iki evresinde de ZK bozukluğu olduğunu göstermişler; ayrıca ilk ve izlem değerlendirmelerini karşılaştırdıklarında ise, sosyal biliş bozukluğunun remisyon evresindeki şiddetinin daha az olduğunu tespit etmişlerdir (414). Ancak yazarlar, her boylamsal çalışmada olduğu gibi bu çalışmada da bir öğrenme etkisi olabileceğini ve izlem süresinin kısa olduğu gibi çeşitli kısıtlılıkları da dile getirmişlerdir (414). Ho ve ark., ilk epizot şizofreni hastaları ile yürüttükleri 18 aylık bir izlem çalışmasında ise, ZK'nı iki yönüyle de (afektif ve bilişsel) değerlendirmişler ve hastalığın erken evrelerinde afektif ve bilişsel ZK'nın benzer yolları izlediği ve ilk epizot şizofreni hastalarında ZK becerisinin gittikçe iyileştiğini belirtmişlerdir (415). Ancak yazarlar, çalışmada kullandıkları ZK görevinin ZK'nın yanlış inançlar gibi yönlerini içermediğini de kısıtlılık olarak bildirmişlerdir (415). Kelemen ve ark. ise şizofreni hastaları ile 15 yıllık bir izlem çalışması yürütmüşler ve hafif ve orta düzeyde belirtileri olan bu hastaların ZK becerilerinin zaman içerisinde iyileştiğini göstermişlerdir (416). Ancak bu iyileşmenin olası bir sebebinin, çalışmayı yürüttükleri hasta grubunun düzenli olarak destekleyici terapi ve iyileştirme programına dâhil olmaları ve bu yoğun sosyal etkileşimlerinin de hastaların ZK becerilerinin iyileşmesi üzerinde bir etkisi olabileceğini tartışmışlardır (416). Bu tez çalışmasında elde edilen,

ZK becerisinin stabil kaldığına dair bulgunun, literatürde elde edilmiş az sayıda çalışma bulgusu ile uyumlu olduğu düşünülmektedir.

Hastaların zaman içerisinde nörobilişsel işlevlerindeki performans değişimlerini etkileyen faktörler için ilk ve izlem değerlendirmeleri arasındaki remisyon, beden kütle endeksleri (BMI) ve tedavi modalitelerindeki değişim ile TGPS gibi farklılık yaratabilecek değişkenler açısından gruplar oluşturuldu. Bu farklı gruplardaki hastaların nörobilişsel işlev performanslarının ilk ve izlem değerlendirmelerinde farklılaşıp farklılaşmadığına bakıldı.

Remisyon değişimleri için iki grup oluşturuldu: ilk değerlendirmede remisyonunda olan ve izlem değerlendirmesinde de remisyonunda bulunan (remisyonunda stabil) ve ilk değerlendirmede remisyonunda olmayan ve izlem değerlendirmesinde de remisyonunda bulunmayan hastalar (remisyon bozuk stabil). Bu iki grubun tüm nörobilişsel işlev alanlarındaki ilk ve izlem performansları karşılaştırıldığında, işleme hızı ve dikkat işlevlerinin zaman içerisindeki gidişatının birbirinden farklılaştığı görüldü. Remisyonunda stabil olan hastaların işleme hızı ve dikkat performansları zaman içerisinde iyileşirken; remisyon bozuk stabil olan hastaların işleme hızı ve dikkat performanslarının zaman içerisinde düşüş gösterdiği gözlemlendi. Remisyonunda olan ve olmayan hastalarla ilgili kesitsel olarak yapılmış olan çalışmalar, yukarıda remisyonunda olan ve olmayan hastaların hem birbirleri ile hem de sağlıklı kontrollerle kesitsel olarak ve tek tek testler bazında karşılaştırıldığı bölümde özetlenmişti. Bu çalışmanın sonuçları ile paralel şekilde, remisyonunda olan ve olmayan hastaların dikkat (79,342,417) ve işleme hızı performansları arasında, remisyonunda olan hastaların lehine sonuçlar bulan çalışmalar mevcuttur (78,79,342,417). Literatürde, bu çalışmada olduğu gibi boylamsal olarak remisyon ve nörobilişsel işlevler ilişkisini ortaya koymaya çalışan çalışmalara da rastlandı. Bunlardan bir tanesinde, Fukumoto ve ark., bu çalışmadan farklı olarak, hastalara önce PANSS uygulayıp, sekiz PANSS maddesinden üç ve altında puan alan hastalara üç ay sonra nörobilişsel testleri yapıp, ilk PANSS uygulamasından altı ay sonra yeniden PANSS uygulayarak remisyonunda olan ve olmayan hastaları iki gruba ayırmışlardır (114). Ardından, iki grubun nörobilişsel test performanslarını karşılaştırmışlar ve işleme hızı (WAIS-III'te Sayı Sembol ve Sembol Arama) ve dikkat/konsantrasyonu (WMS-R'de Dikkat/Konsantrasyon alt testi) değerlendiren testlerde remisyonunda olan

hastaların daha iyi performans gösterdiklerini bulmuşlardır (114). Torgalsb  en ve ark., ilk epizot şizofreni hastaları ile yaptıkları boylamsal çalışmada, 6 ay sonraki izlem değerlendirmesinde remisyon kriterlerini karşılayan hastaların hem ilk hem de izlem değerlendirmelerindeki dikkat/uyanıklık işlevlerinin (Sürekli Performans Testleri –   zdeş   iftler, CPT-IP) remisyonunda olmayan hastalardan daha iyi olduğunu bulmuşlardır (117). Ayrıca, ilk değerlendirmedeki dikkat/uyanıklık düzeyinin de remisyon durumunun önemli bir yordayıcısı olduğunu saptamışlar ve nörobilişsel faktörlerin remisyon kazanımında kritik rolü olduğunu ileri sürmüşlerdir (117). 10 yıllık bir boylamsal çalışmada ise, çalışmanın ilk bir yılı boyunca stabil remisyonunda olan hastaların sürekli psikotik olarak kalan hastalara kıyasla, tedaviye en iyi yanıtı veren ve daha iyi bir nörobilişsel ilerleme sergileyen hastalar oldukları gösterilmiştir (115). Simonsen ve ark., bir yıllık izlem çalışmalarında hem ilk değerlendirmede hem de izlem değerlendirmesinde işlemeleme hızı (Sayı Sembol Testi) performansı açısından remisyonunda olan hastaların daha iyi performans gösterdiklerini saptamışlardır (116). Johansson ve ark. ise çalışmalarında, uzun süreli remisyonunda nörobilişsel işlevlerin gidişatını araştırmak üzere, bu çalışmaya benzer şekilde, hastaları üç gruba ayırmışlardır: Üst üste en az beş yıl boyunca remisyonunda olmayan hastalar (remisyonunda olmayan grup), üst üste en az beş yıl boyunca düzenli olarak remisyonunda kalamayan hastalar (değişken remisyon grup) ve üst üste en az beş yıl boyunca remisyonunda olan hastalar (remisyon stabil grup) (418). Bu çalışmadan farklı olarak ise, hastaların klinik durumlarını her yıl gözden geçirmişler ve bazı nörobilişsel işlev alanları için tek bir test kullanmışlardır (  rn., işlemeleme hızı için yalnızca TMT – A Bölümü). Bu araştırmanın sonucunda, remisyon durumu ile ilişkili bilişsel belirteçlerin yürütücü işlevler, işleyen bellek ve hastalık öncesi (premorbid) işlevsellik olduğunu bulmuşlar; dikkat, işlemeleme hızı, öğrenme ve bellek alanlarında ise uzun süreli remisyon durumuna bağlı anlamlı farklılıkların olmadığını bildirmişlerdir (418). Johansson ve ark., araştırmalarında uzun süreli remisyonunda bir farklılık bulmadıklarını bildirdikleri diğer bilişsel işlevlerin, özellikle de işlemeleme hızının hastalar için önemsiz olarak düşünülmemesi gerektiğini tartışmışlardır (418). İki yüz yirmi iki şizofreni hastası ile yapılmış olan kesitsel bir araştırmada, işlemeleme hızı, dikkat ve işleyen belleğin hem sosyal hem de işlevsel yeterlilik ile ilişkili olduğu; işlemeleme hızının çalışma becerisi, kişilerarası işlevsellik ve toplumsal davranışları yordadığı

bildirilmiştir (419). Bowie ve ark., işleme hızının şizofrenideki ana bilişsel özelliklerden birisi, diğer bilişsel alanlardaki performansın da temeli, beceri kazanımı ve günlük hayattaki işlevsellik içerisinde bu becerilerin kullanılması için gerekli olduğunu ileri sürmüşlerdir (419). Yukarıdaki tartışmalarla paralel şekilde, ilk epizot ve erken başlangıçlı şizofreni (early onset schizophrenia) hastaları ile yapılmış boylamsal çalışmalar da benzer sonuçları göstermektedir. Nuechterlein ve ark., ilk epizot hastaları ile yaptıkları 9 aylık bir boylamsal çalışmada, işleyen bellek, dikkat ve işleme hızı performanslarının hastaların işe ya da okula dönme durumlarını yordadığını göstermişlerdir (73). Erken başlangıçlı şizofreni hastası çocuklarla 13 yıl boyunca yürütülmüş olan bir başka çalışmada ise, hastaların ilk değerlendirmedeki işleme hızı, seçici dikkat, yürütücü işlevler ve sözel bellek gibi test performanslarının izlem değerlendirmesindeki sosyal ve toplumsal işlevsellikleri ile ilişkili olduğu; testlerde düşük performans gösteren hastaların ilerleyen yıllardaki sonuçlarının daha kötü olduğu (düşük toplam eğitim yılı, tek başına yaşama, bekar ve işsiz olma gibi) bulunmuştur (420). Literatürde, remisyondaki şizofreni hastalarının daha bağımsız yaşadıkları ve toplumsal işlevsellik için daha iyi önkoşullara sahip oldukları bildirilmektedir (421). Ancak, sürdürülebilir (sürekli) semptomatik remisyon ve nörobilişsel işlevsellik arasındaki ilişkinin, özellikle de ilişkili nörobilişsel alanların tanımlarının, henüz açığa kavuşmadığı da tartışılmaktadır (418). Bu çalışmada işleme hızı için kullanılmış olan testlerden biri (Sayı Sembol Testi) kullanılarak, 20 yıl boyunca altı kez gerçekleştirilmiş olan ve şizofreni hastalarının da dâhil olduğu (ilk değerlendirmede) hastanede yatan psikiyatrik hastalarla yürütülen bir izlem çalışmasında, şizofrenide (ve tüm psikiyatrik hasta gruplarında), hastalıkların akut fazındaki psikopatolojinin bilişsel işlevlere ve özellikle de hassas bilişsel işlevlere (işleme hızı gibi) hasar verdiği ileri sürülmüştür (386). Boylamsal çalışmalara dair bir gözden geçirme çalışmasında, hastaların günlük işlevsellik gidişatlarında bilişsel süreçlerin etkisinin, hastaların ilk değerlendirmedeki işleme hızı gibi bilişsel bozukluklarının düzeyine bağlı olduğunu gösteren çalışmaların varlığına dikkat çekilmiştir (422). Ancak, aynı çalışmada Rajji ve ark. sosyal işlevsellik ve mesleki becerilere dair literatürde de, belirli bir işlevi yordayan bilişsel bozuklukların hastalığın farklı evrelerine bağlı olduğunu ve çalışmalara dâhil edilen hasta grubunun o evrede olup olmadığına göre değişebileceğini de dile getirmişler ve şizofreni

hastalığında bilişsel işlevler ve hastalığın çeşitli boyutlarının araştırıldığı daha fazla boylamsal çalışmaya ihtiyaç duyulduğundan bahsetmişlerdir (422). Yukarıda tartışılan literatür, remisyon ve nörobilişsel işlevlerin, özellikle de işleme hızı ve dikkat performansının, çok yakından ilişkili olduğunu göstermektedir. Bu çalışmada, her ne kadar remisyonunda stabil olan hastaların sayısı oldukça az olsa da (N=10) ve remisyon için 6 aylık zaman kriteri göz ardı edilmiş olsa da, literatür ışığında sonuçların dikkat çekici olduğu düşünülmektedir.

Şizofreni hastalarının izlem süresi içindeki beden kütle endeksi değişimleri açısından iki grup oluşturuldu: stabil ya da azalan ve artan. Bu iki grubun ilk ve izlem performansları karşılaştırıldığında, hiçbir nörobilişsel işlev alanında iki grubun performanslarının farklılaşmadığı görüldü. Literatürdeki az sayıda boylamsal çalışmalardan biri, yatarak tedavi gören şizofreni hastaları ile yürütülmüş olan iki yıllık izlem çalışmasıdır ve sonucunda ilk değerlendirmedeki beden kütle endeksinin daha iyi düzeylerdeki dikkat, işleme hızı, işleyen bellek gibi birçok nörobilişsel işlevle istatistiksel olarak ilişkili bulunmasına rağmen, ilk değerlendirmedeki bilişsel test puanları açısından bir ayarlama yapıldığında bu ilişkinin yok olduğu gösterilmiştir (132). Chen ve ark., hastaların ilk değerlendirmedeki test performansları eşitlendiğinde, izlem değerlendirmesindeki bilişsel performans ölçümleri ile araştırmalarına konu ettikleri hiçbir fiziksel sağlık (fitness) alanının prospektif bir ilişkisi olmadığını bildirmişlerdir (132). İlk epizot hastaları ile yapılmış olan 12 aylık bir izlem çalışmasında ise, antipsikotik tedavi boyunca kilo alımının daha iyi bilişsel performans özellikle de daha iyi işleyen bellek performansı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (133). Luckhoff ve ark. çalışmalarına dâhil edilen hastaların neredeyse yarısının madde kullanmakta olduğunu belirtip, madde kullanımının kilo alımı ve işleyen bellek ilişkisinde karıştırıcı olabileceğini tartışmışlardır (133). Oldukça geniş bir örnekleme (N=428), bel çevresi genişliği tavsiye edilenin üstünde (kadınlar için 88 cm ve erkekler için 102 cm) olan şizofreni spektrum hastaları ile yapılmış iki yıllık izlem çalışmasında, negatif belirtilerin beden kütle endeksinin ve bel çevresinin de içinde olduğu bazı fiziksel özelliklerin kötü sonlanmasıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir (134). Aynı çalışmada, bel çevresi ile bilişsel işlevler arasında da ters yönde bir ilişki bulunduğu bahsedilmiş ancak negatif belirtilerin kardiyovasküler risklerle olan muhtemel bağlantısında apati ve sağlıklı yeme alışkanlıkları ve egzersize karşı

motivasyon eksikliğinin vücut ağırlığının artışına neden olabileceği tartışılmıştır (134). Storch Jakobsen ve ark., bilişsel bozuklukların hastaların sağlıklı besinleri seçebilme ve fiziksel egzersizin önemini anlayabilme becerilerini olumsuz olarak etkileyebileceğini; bu hipotetik bağlantının araştırmada elde ettikleri bulgularla kısmen desteklendiğini, bilişsel bozukluklar ve artmış kardiyovasküler risk arasındaki ortak genetik yolların olduğuna dair alternatif açıklamaların da göz ardı edilmemesi gerektiğini ileri sürmüşlerdir (134). Bu çalışmada, beden kütle endeksindeki değişimin hiçbir nörobilişsel işlev üzerinde bir etkisinin olmadığına dair bulgu, kısmen de olsa literatür ile uyumludur. Ancak, yukarıda özetlendiği üzere, beden kütle endeksi ve şizofrenideki bilişsel bozukluklar ilişkisi de henüz netliğe kavuşmamıştır. Karıştııcı etkileri olması muhtemel olan cinsiyet, madde kullanımı, hastaların ilk değerlendirmedeki farklı performans profilleri, negatif belirtilerin etkisi gibi değişkenlerin de kontrol edilmesi gerektiği görülmektedir. Bu çalışmadaki örneklem sayısı (stabil ya da azalan grup için N=12 ve artan grup için N=15), yukarıda bahsedilen değişkenlerin kontrolü açısından da kısıtlılık oluşturmaktadır. Bu alanda daha geniş bir örneklem üzerinde, belirtilen değişkenlerin de kontrol edildiği boylamsal dizaynli araştırmalara ihtiyaç duyulduğu düşünülmektedir.

Şizofreni hastalarının izlem süresi içindeki tedavi modalitelerindeki değişimleri açısından iki grup oluşturuldu: Tekli tedaviden çoklu tedaviye geçenler ile çoklu tedavi stabil ve tekli tedavi stabil. Bu iki grubun ilk ve izlem performansları karşılaştırıldığında, hiçbir nörobilişsel işlev alanında iki grubun performanslarının farklılaşmadığı görüldü. Yukarıda hem Genel Bilgiler bölümünde, hem de Çalışma 1'e ait bulguların tartışıldığı bu Tartışma bölümünde belirtildiği gibi, literatürde yapılmış olan klinik çalışmalarda çoklu antipsikotik tedavisi ile bilişsel işlevlerdeki düşük performansın birbirleri ile ilişkili bulunduğu (99-102) ve bulunmadığı (103) kesitsel çalışmalar mevcuttur. Boylamsal olarak yürütülmüş çalışmalardan bir tanesinde, Hori ve ark., kronik şizofreni hastalarında çoklu antipsikotik tedaviden tekli antipsikotik tedaviye geçişin işleme hızı ve dikkat performansını arttırdığını göstermişlerdir (423). Ancak bu alanda yürütülmüş randomize klinik çalışmalara dair iki meta-analiz çalışmasında da, paralel şekilde, tekli ve çoklu antipsikotik tedavisi alan hastaların bilişsel performansları üzerinde bir farklılık bulunmadığı (96); çoklu antipsikotik tedavisine devam eden ve tekli antipsikotik tedavisine geçen şizofreni hastalarının

nörobilişsel açıdan birbirlerinden farklılaşmadıkları (135) bulunmuştur. Hukko ise 1966 Kuzey Finlandiya Doğum Kohort Çalışması'nda yer alan şizofreni hastalarında antipsikotiklerin bilişsel süreçlerle ilişkisini ayrıntılı bir şekilde incelemiştir; çoklu antipsikotik tedavisinin bilişsel süreçlerle ilişkisi olmadığını göstermekle birlikte, orta yaş şizofreni hastalarının antipsikotiklere gittikçe artan (kümülatif) şekilde uzun süreli ve hayat boyu maruz kalmalarının bilişsel süreçleri olumsuz etkilediği ve özellikle de sözel öğrenme ve bellek performanslarında düşüşe neden olduğunu ileri sürmüştür (424). Bu bulgu ile paralel bir şekilde literatürde yapılmış araştırma ve meta-analizlerde sıklıkla antipsikotik dozlarının bildirilmediği de dile getirilmektedir (31,103). Antipsikotiklerin bilişsel süreçlere etkisini ve kullanılan ilaç dozlarının olası etkilerini ortaya koymayı amaçlayan bir kesitsel çalışmada ise, günlük antipsikotik dozun çoklu antipsikotik kullanımının bilişsel süreçler üzerindeki zararlı etkileri için bir aracı rol üstlenebileceğinden bahsedilmektedir (101). Yine benzer şekilde, literatürde şizofrenide işleme hızı ile ilgili yapılmış olan bir meta-analiz çalışmasındaki (27) çalışmalara eklenen diğer bazı araştırmalar ile yapılmış olan başka bir meta-analiz çalışmasında, işleme hızı bozukluklarının özellikle antipsikotik tedavi dozajı gibi birçok hafifletici faktörden büyük ölçüde etkilendiği ileri sürülmüştür (425). Bu çalışmadaki bulgular, literatürle uyumlu olsa da, yukarıda özetlendiği gibi, antipsikotiklerin kullanım süresi ve dozajı gibi etkenlerin de şizofrenideki bilişsel gidişata etki edebileceği son yıllarda gittikçe artan bir şekilde dile getirilmektedir. Bu çalışmanın birincil hipotezi içerisinde antipsikotiklerin bilişsel süreçler üzerindeki etkisi yer almadığı için, hastaların yalnızca kullanmakta oldukları ilaç bilgileri alınırken, kullanım süresi ya da dozajlara dair bilgiler edinilmedi. Bu nedenle bu çalışmada yalnızca tedavi modalitesindeki gidişatın nörobilişsel işlevsellikle ilişkisi incelendi. Bu çalışmadaki gruplarda yer alan hasta sayıları da göz önüne alındığında, daha geniş bir örneklem üzerinde, kullanılan ilaçların dozajları ve kullanım sürelerine dair değişkenlerin de dikkate alındığı boylamsal çalışmalara ihtiyaç duyulduğu düşünülmektedir.

Şizofreni hastalarının, hastalık belirtileri başladıktan sonra TGPS açısından iki grup oluşturuldu: altı ay altı ve altı ay ve üstü. Bu iki grubun ilk ve izlem performansları karşılaştırıldığında, hiçbir nörobilişsel işlev alanında iki grubun performanslarının farklılaşmadığı görüldü. Literatürde bu alanda yapılmış kesitsel

Çalışmaların meta-analizlerinin birinde, ilk epizot hastalarının ilk değerlendirmelerindeki nörobilişsel işlevsellikleri ile TGPS arasında bir ilişki bulunamadığı (136); diğerinde ise planlama/problem çözme becerisi ile TGPS arasında küçük ama anlamlı bir ilişki dışında, diğer bilişsel işlevlerle bir ilişki bulunamadığı dile getirilmiştir (137). Bu meta-analizin yazarları bu ilişkiye dair sonucun psikozun nörogelişimsel modeli ile yapılabileceğini ve ilk epizot psikozdan önceki yıllarda üst düzey yürütücü işlevlerin kazanımındaki bozukluğa bağlı olabileceğini ileri sürmüşlerdir (137). Literatürde bu alanda yürütölmüş çalışmaların çoğunlukla ilk epizot hastalarında olduğu GİRİŞ bölümünde dile getirilmiştir. Bu tez çalışmasındaki örneklemin ise, kronik hastalar ve ortalama hastalık süre ortalamalarının da 10 yıl olduğu göz ardı edilmemelidir. Yukarıda belirtildiği üzere ilk epizot şizofreni hastalarından elde edilen bulgular, şizofreninin nörogelişimsel modeli çerçevesinde şizofreninin klinik görünümünden önce bilişsel becerilerin edinilmesi sırasında oluşın bozuklukları (137) destekler nitelikte görünmektedir. Bu açıdan, bu çalışmada elde edilmiş olan, uzun ve kısa TGPS ile bilişsel gidişat arasında bir ilişki olmadığına dair bulgunun literatür ile uyumlu olduğu düşünölmektedir. Ancak, literatürde TGPS ile ilgili sıklıkla dile getirilen bir diğer konu da, standardize operasyonel bir ölçütünün olmayışı (140), tedaviye başlamak için geçen süreye ilişkin bilginin hastanın ya da ailesinin bildirimine dayanması (137) ve bu ölçümün güvenilirliğine dair bir kısıtlama oluşturabileceğidir (146). Bu alışmadaki TGPS bilgisi de hastaların sözel bildirimine dayanmaktadır. Daha önce de belirtildiği gibi, örneklemin kronik hastalardan oluşması nedeniyle, hastalık süreleri de göz önüne alındığında (ilk değerlendirmedeki minimum/maximum hastalık süresi: 0/52 yıl; izlem değerlendirmesi için minimum/maximum hastalık süresi: 4/58 yıl), bildirimlerin güvenilirliğinin de tartışılmalı olabileceği düşünölmektedir.

Hastaların ilk ve izlem değerlendirmelerindeki nörobilişsel değişimleri daha sağlıklı yorumlayabilmek için, öncelikle hastaların ilk değerlendirmedeki kesitsel analizleri yapıldı. Dikkat çeken ilk bulgu, cinsiyet ile hastalık belirtileri arasındaki ilişkiydi. Buna göre, erkek hastaların negatif belirtilerinin ve dezorganize belirtilerinin, kadın hastalara göre daha yüksek olduğu göröldü. Literatürde gözden geçirme çalışmalarında da, erkeklerin kadın hastalara kıyasla daha fazla negatif belirtilere sahip oldukları bildirilmektedir (426-431). Bir başka gözden geçirme

çalışmasında, negatif belirtilerin yanı sıra, çalışmalarda dezorganizasyon belirtilerinin de erkek hastalarda daha fazla görüldüğü belirtilmektedir (432). Bir diğer dikkat çekici bulgu ise, hastaların toplam eğitim yılının artmasıyla pozitif belirtilerinin düşüş göstermesiydi. Literatürde bu bulguyla uyumlu bir şekilde, daha yüksek eğitime sahip olan şizofreni hastalarının, daha düşük eğitime sahip olanlara kıyasla, daha az psikotik semptomlara sahip olduğunu gösteren ve eğitimin şizofreninin klinik görünümü ile ilişkili olabileceğini ileri süren bir çalışmaya (433) rastlandı. Bu tez çalışmasında elde edilen bu bulguların literatür ile uyumlu olduğu düşünülmektedir.

Hastaların demografik değişkenleriyle nörobilişsel işlevleri arasındaki ilişkiler incelendiğinde, yaştan artması ile işleme hızı ve dikkat işlev performanslarının düştüğü; toplam eğitim yılının artmasıyla ise öğrenme ve bellek dışındaki tüm nörobilişsel işlevlerdeki performansın da arttığı görüldü. Yaşın ve toplam eğitim yılının nörobilişsel işlevler üzerindeki etkilerinden, Çalışma 1'e ilişkin TARTIŞMA bölümünde gruplar arasındaki test performanslarına ilişkin literatür tartışmasında ayrıntılı bir şekilde bahsedildi. Bu sebeple bu bölümde bu tartışmalardan yeniden bahsedilmeyecektir. Demografik değişkenlerle nörobilişsel işlevler arasındaki ilişkilerde en dikkat çeken bulgu, hastaların hastalık başlangıç yaşlarının artmasıyla işleme hızı ve dikkat performanslarının düştüğünün gözlenmesiydi. Bu bulgunun aksine, literatürde, hastalık başlangıç yaşı ve bilişsel işlevler arasındaki ilişkiyi ortaya koymak üzere, erken başlangıçlı (early onset) şizofreni ve geç başlangıçlı (late onset) ilk epizot hastalarını karşılaştıran ve 109 çalışmanın dâhil edildiği bir meta-analiz çalışmasında, erken başlangıçlı şizofreni hastalarının daha büyük düzeylerde işleme hızı bozuklukları sergiledikleri gösterilmiştir (104). Yazarlar, bu bulguyla çelişen ve işleme hızı ve hastalık başlangıç yaşı arasında bir ilişki bulamayan bir araştırmadan (434) ve bu çalışmada kronik şizofreni ve hastalık başlangıç yaşı 13'ten küçük olan hastaların dâhil edildiği, tutarsızlığın sebebinin de bu örneklem olabileceğini tartışmışlardır. Bu tez çalışmasında örneklemin Rajji ve ark.'nın (104) meta-analize dâhil ettikleri ilk epizot hastalarından farklı olarak, Tuulio-Henriksson ve ark.'nın çalışmasına (434) benzer şekilde kronik şizofreni hastalarından oluşması, ayrıca 13 yaş altında hastalık başlangıç yaşına sahip olan hastaların sayısının (N=1) yok denecek kadar az oluşu ve Çalışma 1'in bulguları içerisinde de tartışıldığı üzere hastalık başlangıç yaşı sorusunda herhangi bir tanım verilmemesi ve bu bilginin

hastanın kendi beyanına dayanması gibi nedenlerle literatür ile uyumlu olmayan bu sonuca ulaşılmış olabileceği düşünülmektedir.

Hastaların ilk değerlendirmedeki belirtileri ile nörobilişsel işlev alanlarındaki performanslarının ilişkili olduğu demografik değişkenler kontrol altına alındığında, hastaların öğrenme ve bellek işlevleri ile negatif belirtileri arasında ters yönde bir ilişki olduğu saptandı. Yani hastaların negatif belirtileri arttıkça, öğrenme ve bellek performansları düşmekteydi. Bu araştırmada öğrenme ve bellek nörobilişsel alanı için, sözel öğrenme ve belleği değerlendirdiği düşünülen RAVLT'nin 5. deneme (son öğrenme düzeyi) ve 7. deneme (gecikmeli hatırlama) puanları kullanıldı. Bu sebeple, literatürdeki çalışmalara ulaşılrken, sözel öğrenme ve bellek ile ilişkili çalışmalar tarandı. Literatürde, kesitsel olarak hastalık belirtileri ile nörobilişsel işlev alanları arasındaki ilişkileri inceleyen çalışmalarda, negatif belirtiler ile sözel öğrenme ve bellek işlevleri arasında ters yönde bir ilişki olduğunu ortaya koyan birçok çalışma olduğu görüldü (156,159,435-439). Bu bulgulara paralel olarak, boylamsal çalışmalarda her ne kadar şizofreni hastalarının nöropsikolojik testlerdeki ham puanlarında belirgin bir düşme tespit edilse de, negatif belirtilerin şizofrenide tekrar etkisi ve öğrenmeye hasar veriyor olabileceği ileri sürülmektedir (440). Ancak bu tez çalışmasında, literatürde bahsi geçen çalışmalardan farklı olarak, üç faktörlü orijinal PANSS yerine beş faktörlü van der Gaag modeli (168) tercih edildi. Bu modelin tercih edilme sebeplerinden hem yöntem başlığı altında bahsedilmekte; hem de aşağıda daha ayrıntılı olarak tartışılmaktadır. Bu modeldeki negatif belirtileri oluşturan maddeler, orijinal 7 maddeli negatif belirtilerden farklı olarak, 10 madde içermektedir. van der Gaag ve ark.'nın (168) modelindeki negatif faktör maddeleri incelendiğinde, düşünce dağınıklığı (P2), duygulanımda küntleşme (N1), duygusal içe çekilme (N2), ilişki kurmada güçlük (N3), pasif biçimde kendini toplumdan çekme (N4), konuşmanın kendiliğinden ve akıcılığının kaybı (N6), motor yavaşlama (G7), işbirliği kuramama (G8), irade bozukluğu (G13) ve aktif biçimde sosyal kaçınma (G16) maddelerinden oluştuğu görülmektedir. Literatürde, benzer PANSS modeli kullanılarak, sözel öğrenmeyi de içeren nörobilişsel işlevlerle belirtiler arasındaki ilişkileri ortaya koymaya çalışan bir araştırmaya rastlandı (234). Ancak bu çalışmada, sözel öğrenme ve bellek işlevleri ile negatif belirtiler arasında bir ilişkinin bildirilmediği görüldü. Araştırma daha yakından incelendiğinde, sözel öğrenme ve belleği değerlendirmek

üzere California Sözel Öğrenme Testi (California Verbal Learning Test – CVLT) kullanıldığı görüldü. Yukarıda, aynı testin kullanıldığı çalışmaların sonuçlarının tartışıldığı bölümde de bahsedildiği üzere, bu testin içeriğinde yer alan kelimelerin birbirleri ile ilişkili olması ve bu nedenle de kodlamanın yürütücü işlevlerden yararlandığına dair tartışmalar mevcuttur (325). Bahsi geçen araştırmada bu sebeple bir ilişki bulunamamış olabileceği düşünülmektedir. Bu çalışmada ayrıca, kesitsel olarak elde edilmiş sözel öğrenme ve bellek işlevleri ile negatif belirtiler arasındaki ters yönde ilişkiye, boylamsal olarak rastlanmadı. Literatürde, bu çalışmadakine paralel şekilde, farklı nörobilişsel işlevler için kesitsel olarak saptanan ilişkilerin, boylamsal olarak elde edilemediği çalışmalara da ulaşıldı (154,159,161,234). Bu çalışmalarda, kesitsel olarak saptanan ilişkilerin boylamsal olarak bulunamamasına dair araştırmacıların farklı yaklaşımları şu şekilde özetlenebilir: Harvey ve ark., bilişsel işlevsellik ile negatif belirtilerin açık bir şekilde birbirlerinden ayırt edilebilmelerine rağmen, birbirleri ile ilişkili yapılar olduğunu tartışmışlardır (154). Hughes ve ark., belirtiler ve bilişsel süreçler arasındaki ilişkinin hastalığın ilerleyiş süreci ile birlikte farklılaştığını; örneğin ilk epizot ve yeni başlangıçlı hastalarda, belirtilerdeki (özellikle de negatif belirtilerdeki) iyileşmenin bilişsel işlevsellikteki iyileşme ile sonuçlandığını ancak kronik hastalardaki semptomatik iyileşmenin aynı etkiyi ortaya çıkarmadığını belirtmişlerdir (159). Bell ve Mishara ise, kesitsel olarak tespit edilen ilişkilerin yarı-otonom (semi-autonomous) hastalık süreçlerinin birlikte gözlemlendiği, belirtilere has bir durum (syndromic state) olabileceğini yani negatif belirtilerin doğrudan bilişsel hasarlara yol açmayabileceğini ya da bilişsel bozuklukların negatif belirtilerin nedeni olamayabileceğini; böylece de mutlaka birlikte değişmek zorunda olmadıklarını ileri sürmüşlerdir (161). Byer ise, böyle bir sonucun hastalığın doğası nedeniyle ortaya çıkabileceğini; şizofreni hastalarında bilişsel süreçler daha sabit kalma eğilimindeyken, belirtilerin dalgalanma eğiliminde olduğunu; literatürde kendi çalışmalarındaki hastaların demografik özelliklerine (genç-orta yaşlı, poliklinikte takip edilen ve sabit tedavi alan, ortalama hastalık süresi 10 yıl) sahip olan hastaların zaman içerisinde herhangi bir bilişsel bozulma göstermediğinin bildirildiğini belirtmiştir (234). Bu durumda da muhtemelen belirtilerle kesitsel olarak ilişkili olsalar dahi, bilişsel süreçlerin zaman içindeki değişiminin herhangi bir ilişki ortaya çıkartabilecek büyüklükte olmadığını ileri

sürmüştür (234). Bu çalışmadaki hasta grubu da Byer'in çalışmasındaki (234) gibi, poliklinikten takip edilen, orta yaş grubunda ($\bar{x}=37.18$) ve ortalama hastalık süreleri de yaklaşık 14 yıl olan hastalardan oluşmaktadır. Byer'in de tartıştığı (234) gibi, literatürde benzer özelliklere sahip hastaların zaman içerisinde bilişsel bozulma göstermediğini saptayan çalışmalara da ulaşıldı (111,149,369). Bu çalışmanın sonuçlarından biri de yukarıda tartışıldığı gibi, hastaların ilk ve izlem değerlendirmesinde nörobilişsel işlev alanları açısından, dolayısıyla da sözel öğrenme ve bellek açısından da, benzer performanslar sergilemeleridir. Bu sebeple, kesitsel olarak elde edilmiş olan ilişkinin boylamsal olarak devam etmeyişiinin nedeninin yukarıda farklı araştırmacıların yaklaşımları çerçevesinde, özellikle de Byer'in tartıştığı (234) üzere, çalışmaya dâhil edilmiş olan hasta grubunun demografik özellikleri ve bu gruptaki hastaların bilişsel işlevlerinin sabit kalması olabileceği düşünülmektedir.

Literatürde, şizofreni hastaları ile yapılmış ve bilişsel performans değişimini ortaya koymaya çalışan boylamsal araştırmalara sıklıkla rastlansa da, zaman içerisinde hastalarda gözlenen bilişsel bozukluklar ile hastalığın belirtilerindeki (pozitif, negatif, dezorganizasyon gibi) değişim arasındaki ilişkileri araştıran çalışmaların azlığı dile getirilmektedir (159). Yürütülen bu boylamsal çalışmada, hastaların bilişsel performans değişimlerinin yanı sıra, klinik bulgularındaki değişim de hesaplanarak ve boylamsal olarak ilişkili oldukları demografik değişkenler kontrol altına alınarak ortaya çıkan ilişkiler, literatür ışığında aşağıda tartışılmaktadır.

Demografik değişkenlerle belirtiler arasındaki boylamsal ilişkilere bakıldığında, zaman içerisinde erkek şizofreni hastalarının pozitif ve dezorganize belirtilerinin artış gösterdiği görüldü. 20 yıllık bir boylamsal çalışmada da, bu çalışmanın bulguları ile paralel şekilde, kadın hastaların hastalığın devam ettiği süreçte daha düşük yüzdelerde psikotik aktivite sergiledikleri ve 20 yıl boyunca da psikotik aktivitelerinin anlamlı düzeyde iyileştiği gösterilmiştir (441).

Pozitif belirtilerle boylamsal olarak ilişkili bulunan diğer bir demografik değişken ise hastalık başlangıç yaşıydı. Hastalık başlangıç yaşı ilerledikçe, pozitif belirtilerin zaman içerisinde düştüğü görüldü. Bu bulguyla paralel şekilde, Finlandiya'da yapılmış bir doğum kohort çalışmasında da, daha erken başlangıçlı şizofreni hastalarının daha kötü bir klinik sonlanıma sahip oldukları gösterilmiştir

(442). Juola ve ark.'nın çalışmasında da, bu çalışmaya benzer şekilde, PANSS için 5 faktörlü van der Gaag modeli kullanılmış ancak hastalık başlangıç yaşı ile hiçbir PANSS faktörü arasında bir ilişki bulunamamıştır (442). Bu tez çalışmasında, yukarıda da tartışıldığı ve belirtildiği üzere, herhangi bir tanım verilmeden hastalık başlangıç yaşı sorulduğundan hastaların bildirimlerinde farklılıklar yaşanmış olabileceği düşünüldü. Literatürle tamamen çelişmeyen ancak doğrudan uyumlu da olmayan bu bulgunun başka boylamsal çalışmalarda, daha net oluşturulmuş sorularla veri toplanarak, araştırılması ve tekrarlanması gerektiği düşünülmektedir.

Demografik değişkenlerden cinsiyetin, toplam nörobilişsel işlev değişimi ile ilişkili olduğu görüldü. Kadın şizofreni hastalarının toplam nörobilişsel işlevleri, zaman içerisinde iyileşmekteydi. Bu bulguyla paralel bir sonuç, kesitsel ve boylamsal çalışmaların bir meta-analizinde de elde edilmiş ve kesitsel çalışmalarda erkek cinsiyeti global nörobilişsel işlev bozuklukları üzerinde aracı (moderator) bir etkiye sahip bulunmuştur (31). Ayrıca, kesitsel çalışmaların gözden geçirme çalışmalarında da erkek hastaların nörobilişsel hasarlarının kadın hastalara kıyasla daha fazla olduğunu gösteren çalışmaların sayısının, tam tersini gösteren çalışmalardan daha fazla olduğundan bahsedilmektedir (426,443). Bu gözden geçirme çalışmalarında dile getirilen bir diğer ortak nokta ise, nörobilişsel işlevlerde cinsiyet etkisi ile ilgili farklılıklar bildirilmesine rağmen, bu farklılıkların doğasının henüz tartışmalı olduğu (426) ve literatürde bulunan progesteron, testosteron, östrojen gibi cinsiyet hormonları ile nörobilişsel işlevleri ilişkilendirmeye çalışan çalışmaların verilerinin de henüz yetersiz olduğudur (443). Bu tez çalışmasında elde edilen bu bulgunun, başka boylamsal çalışmalarla desteklenmesi ve hatta kadın ve erkek ilk epizot şizofreni hastalarının bazı beyin bölgeleri arasında boylamsal olarak erkeklerin lehine tespit edilmiş olan bazı bozukluklarla (444) ilişkili olup olmadığı da araştırılması gerektiği düşünülmektedir.

Nörobilişsel işlevler ile klinik bulguların zaman içerisindeki değişimleri incelendiğinde, hastaların yürütücü işlevlerindeki değişim ile pozitif belirtilerindeki değişim ters yönde ilişkili bulundu. Buna göre, pozitif belirtiler arttıkça, yürütücü işlevler kötüleşmekteydi. Literatürdeki boylamsal (izlem) çalışmalar incelendiğinde, pozitif belirtiler ile yürütücü işlevler arasında, bu çalışmada olduğu gibi ters yönde bir ilişkinin bildirildiği az sayıda çalışmaya rastlanmıştır (42,153). Hoff ve ark.'nın izlem

çalışması, ilk epizot hastaları ile 4-5 yıl sonra gerçekleştirilmiş (153); aynı hasta grubu ile 10 yıl sonra yaptıkları değerlendirmede ise, psikiyatrik semptomlardaki azalma ile bilişsel işlevlerdeki iyileşme arasında anlamlı bir ilişki olmadığını göstermişlerdir (160). Hoff ve ark., bu çalışmanın sonunda, semptomatolojideki iyileşmenin bilişsel işlevler üzerindeki etkisini hastalığın erken dönemlerinde gösterdiğini ve zaman içerisinde bu etkilerin azaldığını bildirmişlerdir (160). Bu çalışmada, hastaların nörobilişsel işlevlerden aldıkları puanların standardize puanları elde edilerek ve benzer nörobilişsel işlevleri değerlendiren testlerin bu standardize puanları toplanarak elde edilen yürütücü işlevler puanı kullanıldı. Yürütücü işlevlere dair nörobilişsel puanın elde edilmesinde kullanılan testler ise, Tablo 2’de de belirtildiği gibi, WCST, Stroop Testi, TMT ve COWA’dır. Literatürde kesitsel araştırmalar incelendiğinde, bu testlerin kullanıldığı bazı araştırmalarda, pozitif belirtiler ile ilişkilerin bildirildiği çalışmalara rastlandı. Yürütücü işlevleri değerlendirdiği düşünülen bir dizi test ile belirtiler arasındaki ilişkilerin incelendiği bir çalışmada, tüm testler içerisinde yalnızca Stroop Testi performansı ile pozitif belirtiler arasında orta düzeyde ters yönde bir ilişki bildirilmiştir (445). Yine bir başka çalışmada, Halstead-Reitan Bataryası kullanılarak, nörobilişsel işlevler ve hastalık belirtileri arasındaki ilişkiler ortaya koyulmaya çalışılmış ve WCST performansı ile pozitif belirtiler arasında ters yönde bir ilişki bildirilmiştir (446). TMT’nin kullanıldığı bir *yakın kızılötesi* spektroskopi (near-infrared spectroscopy) görüntüleme çalışmasında da, bu araştırmada yürütücü işlevler alanına dâhil edilen testin B bölümü sırasında bilateral frontopolar bölgede oluşan aktivasyon ile pozitif belirtiler arasında ters yönde bir ilişki bildirilmiştir (276). Zakzanis’in çalışmasında, WCST ve TMT’nin B bölümü performansı ile pozitif semptomatoloji arasında bir ilişki olduğu gösterilmiştir (447). Başka bir çalışmada, pozitif semptomların artması ile fonolojik sözel akıcılık testinde yapılan hata sayısı (intrüzyon) arasında pozitif yönde bir ilişki saptanmıştır (448). İlk epizot hastaları ve çoklu epizotlara sahip hastaların karşılaştırıldığı bir başka kesitsel çalışmada ise, çoklu epizotlara sahip hastaların yürütücü işlev performanslarının daha kötü olduğu gösterilmiştir (86). Kesitsel çalışmaların gözden geçirme ve meta-analizleri incelendiğinde ise, yürütücü işlevler ile pozitif belirtiler arasında bir ilişki bulunamayan araştırmalar mevcuttur (148,152). Bazı meta-analiz çalışmalarında ise, pozitif belirtilerin gerçeği değerlendirme bozukluğu (reality distortion) ve

dezorganizasyon olarak ikiye ayrıldığı ve yürütücü işlevlerle ilişkilerinin ayrı ayrı değerlendirildiği de görülmektedir. Örneğin, Nieuwenstein ve ark. çalışmalarında, dezorganizasyonun WCST'nin perseverasyonları ile pozitif yönde anlamlı bir ilişkisi olduğunu, ancak gerçekliği değerlendirme bozukluğu ile anlamlı bir ilişkisi bulunmadığını göstermişlerdir (43). Başka bir meta-analiz çalışmasında ise, yürütücü işlevler ile dezorganizasyon arasındaki ters yöndeki ilişkinin etki büyüklüğünün, gerçekliği değerlendirme bozukluğu ilişkisinden daha büyük olduğu bildirilmiştir (44). Yine bir başka gözden geçirme çalışmasında, akıl yürütme ve problem çözme becerisi için WCST ve Stroop Testi enterferans görevlerinin kullanıldığı araştırmaların sonucunda, dezorganizasyon belirtileri ile ters yönde bir ilişki bildirilmiştir (45). Ventura ve ark. kesitsel araştırmaların meta-analizini yaptıkları çalışmalarında, gerçekliği değerlendirme bozukluğu ile akıl yürütme ve problem çözme becerileri arasında, etki büyüklüğü az da olsa, bir ilişki olduğunu göstermişlerdir (46). Aynı araştırmada, dezorganizasyon belirtileri ile akıl yürütme ve problem çözme becerileri ise daha yüksek bir etki büyüklüğü ile ilişkili bulunmuştur (46). Literatürdeki bu bulgular, şizofrenideki nörobilişsel bozuklukların hastalığın belirtileri ile ilişkilerinin ortaya koyulmasında, kullanılagelmekte olan yöntemlerden daha farklı yöntemlerin kullanılmasının önemine işaret etmektedir. PANSS, Kay ve ark. (163) tarafından geliştirildiğinden bu yana, her ne kadar araştırmalarda üç faktörlü (pozitif, negatif ve genel psikopatoloji) olarak kullanılsa da, literatürde son zamanlarda artan görüşler beş farklı belirti kümesini içeren bir ayrımın daha homojen olduğunu ileri sürmektedir (449). Yukarıda bahsedilen bulgular ışığında, belirti kümelerinin, orijinal PANSS faktörlerinden farklı olarak, daha fazla ve homojen faktörlere ayrılarak nörobilişsel işlev bozulmaları ile ilişkilerinin incelenmesinin, hastalığın doğası ile ilgili yeni bilgilere ulaşılmasını sağlayabileceği düşünüldü. Literatür taramasında da, birbirinden farklı modelleri içeren beş faktör çalışmalarına rastlandı (166-168). Bir öncü çalışma (450) ile aynı anda yayınlanması ve her iki çalışmada da oldukça geniş bir örneklemin kullanılması ve ayrıca bazı belirti maddelerinin birden fazla kategoride yer alması nedeniyle, bu çalışma için van der Gaag modeli (168) tercih edildi. Modeli ortaya koyan araştırmacılar, aynı maddelerin birden fazla kategoride yer almasını, özgül bir faktöre bağlı olmamalarına ve altta yatan sebeplerinin birden fazla olabileceğine bağlamışlardır. Bu modeldeki pozitif belirtileri oluşturan maddeler, orijinal 7 maddeli

pozitif belirtilerden farklı olarak, 9 madde içermektedir. Bu maddelerin ölçek numaraları yöntem başlığı altında sunulmuştur. van der Gaag ve ark.'nın (168) modelindeki maddeler daha ayrıntılı incelendiğinde, sanrılar (P1), varsanılar (P3), büyüklük duyguları (P5), şüphecilik ve kötülük görme (P6), soyut düşünme güçlüğü (N5), bedensel kaygı (G1), olağandışı düşünce içeriği (G9), yargılama ve içgörü eksikliği (G12) ve aktif biçimde sosyal kaçınma (G16) maddelerinden oluştuğu görülmektedir. Literatürde, benzer PANSS modeli kullanılarak, yürütücü işlevleri de içeren nörobilişsel işlevler ile belirtiler arasındaki ilişkileri ortaya koymaya çalışan biri kesitsel (451) ve biri de izlem (234) olmak üzere iki araştırmaya rastlandı. Kesitsel çalışmada, içinde bu çalışmada yürütücü işlevler puanı için kullanılan WCST ve TMT-B de bulunan akıcı (fluid) beceriler ile pozitif belirtiler arasında ters yönde bir ilişki bulunmuştur (451). Ancak hem kesitsel bir çalışma olması, hem bu testlerin yanı sıra akıcı beceriler için daha başka testlerin de kullanılması ve hem de örneklemin yatan ve tedaviye dirençli hastalardan oluşması bu bulgunun bu tez çalışmasının bulgusunu destekler nitelikte olup olmadığı konusunda soru işaretleri oluşturmaktadır. İzlem çalışmasında ise, boylamsal olarak pozitif belirtilerdeki değişim ile yürütücü işlevlerdeki değişim arasında bir ilişki bulunamamıştır (234). Bu izlem çalışması daha yakından incelendiğinde, yürütücü işlevleri değerlendirmek üzere tek bir test kullanıldığı ve o testin de bu tez çalışmasındaki testlerden farklı olduğu (Penn Conditional Exclusion Test) görüldü. Bahsi geçen araştırmada bir ilişki bulunamamasının sebebinin yürütücü işlevler gibi karmaşık bir işlevi değerlendirmek üzere tek bir test kullanılması olabileceği düşünülmektedir. Bu açılarından bakıldığında, bu araştırmanın bulgularının, hem orijinal PANSS'tan farklı belirti kümeleri ile nörobilişsel bozulma arasındaki ilişkiyi boylamsal olarak incelemesi açısından; hem de pozitif belirtiler ile yürütücü işlevler arasında ters yönde bir ilişki bulması açısından dikkate değer olduğu düşünülmektedir. Literatürde ayrıca pozitif belirtilerin zekâ bölümündeki (intelligence quotient-IQ) düşüş (452) ile ve nörobilişsel değişim (453) ile ilişkili bulunduğu izlem çalışmalarına da ulaşıldı. Şizofreni, şizoaffektif bozukluk ve affektif psikozdaki bilişsel işlevselliği araştıran kesitsel çalışmaların bir meta-analizinde, şizofreni hastalarındaki şiddetli pozitif belirtilerin psikomotor bozukluklarla ilişkili olduğu bildirilmiştir (151). Yaşlı şizofreni hasta popülasyonundaki kesitsel ve boylamsal araştırmaların bir meta-analizinde ise, yüksek

pozitif semptomatoloji daha büyük oranda genel nörobilişsel bozulma ile ilişkilendirilmiştir (31). İlk epizot hastaları ile yapılmış olan izlem çalışmalarının bir meta-analizinde ise pozitif belirtilerdeki azalmanın görsel bellek performansındaki iyileşme ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (454). Ayrıca Keefe ve Harvey, bilişsel bozukluklar ile pozitif belirtiler arasında güçlü bir ilişki kurulamamasına bazı nedenlerle dikkatli yaklaşılması gerektiğini belirtmektedirler (35): (I) psikoz şiddeti ile biliş arasındaki ilişkileri değerlendiren çalışmalara çok fazla psikotik olan hastalar elbette hiçbir zaman dâhil edilmemektedir. (II) bilişsel performansı daha fazla korunmuş olan hastalar, psikotik belirtilerini daha çok dile getirip belirti ölçeklerinde daha yüksek puanlar alabiliyor ve böylece de bilişsel hasar ve psikoz arasındaki gerçek ilişkilerin tespit edilebilmesinin önüne geçiyor olabilirler. (III) birçok çalışmada biliş değerlendirmesi, nöropsikolojik işlevin standardize tek bir ölçümüne dayanmaktadır. Bahsi geçen araştırmalar ve Keefe ve Harvey'in öne sürdüğü bu olası nedenler (35) göz önüne alındığında, şizofrenideki pozitif belirtiler ile nörobilişsel işlevler arasındaki ilişkilerin daha ayrıntılı incelenmesi gerektiği görülmektedir.

Yine, hastaların yürütücü işlevlerindeki değişimin, negatif belirtilerindeki değişim ile ters yönde ilişkili olduğu saptandı. Buna göre, hastaların negatif belirtileri arttıkça, yürütücü işlev performansları da kötüleşmekteydi. Literatürde, bu çalışmada yürütücü işlevler puanını oluşturan testlerin (WCST, Stroop Testi, TMT, COWA) kullanıldığı kesitsel çalışmalarda, WCST'ndeki düşük performans ile negatif belirtilerin ilişkili olduğunu gösteren (42,436,455); sözel akıcılık testlerindeki düşük performans ile negatif belirtilerin ilişkisini ortaya koyan (42,436,437,455,456); TMT'deki düşük performans ile negatif belirtilerin ilişkili olduğunu bildiren (436,437,455,457) araştırmalara rastlanmıştır. Bir gözden geçirme çalışmasında, konuşmanın fakirleşmesi gibi negatif özelliklere sahip kronik şizofreni hastalarının test performanslarının daha düşük olma eğiliminde olduğu bildirilmiştir (148). Bir başka gözden geçirme çalışmasında ise, akıl yürütme ve problem çözme becerisi için WCST ve Stroop Testi enterferans görevlerinin kullanıldığı araştırmaların sonucunda, negatif belirtiler ile ters yönde bir ilişki bildirilmiştir (45). Aynı çalışmada, Dominguez ve ark., sözel akıcılık performansı ile negatif belirtiler arasında da ters yönde bir ilişki olduğunu göstermişlerdir (45). Kesitsel çalışmaların bir meta-analiz çalışmasında, negatif belirtilerin WCST'deki düşük performans ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (43).

Yürütücü işlevler ile şizofreni hastalığının belirtileri arasındaki ilişkileri araştıran ve kesitsel çalışmaların bir meta-analizi olan bir diğer çalışmada da, hastaların bu araştırmada kullanılan yürütücü işlevler test performansları (WCST, Stroop Testi, TMT, kategori ve harf sözel akıcılık testleri) ile negatif belirtilerinin arasında ters yönde ilişkiler olduğu ortaya koyulmuştur (44). Yine kesitsel çalışmalara dair bir başka meta-analiz çalışmasında ise, yürütücü işlevler ile benzer anlamda kullanılan muhakeme ve problem çözme işlevlerinin negatif belirtiler ile istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ilişkili olduğu bildirilmiştir (152). Şizofreni, şizoaffektif bozukluk ve affektif psikozdaki bilişsel işlevselliği araştıran kesitsel çalışmaların bir meta-analizinde, şizofreni hastalarında negatif belirtilerin şiddeti ile yürütücü işlevlerdeki şiddetli bozuklukların birbirleri ile ilişkili olduğu saptanmıştır (151). İlk epizot hastaları ile yapılmış olan bir izlem çalışmasında, sözel akıcılığı değerlendirmek için bu çalışmada kullanılmış olan COWA kullanılmış ve akut tedavinin ardından negatif belirtilerdeki düşüşün sözel akıcılık becerisindeki uzun süreli iyi performans ile sonuçlandığı bildirilmiştir (458). Yine ilk epizot hastaları ile yapılmış olan izlem çalışmalarında, nörobilişsel test performansındaki iyileşmelerin, negatif belirtilerdeki düşüş ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (109,453). İlk epizot hastalar ile ilaç tedavisi almakta olan şizofreni hastalarının oluşturduğu bir örneklemden izlem çalışmasında, özellikle negatif belirtilerdeki iyileşmenin soyutlama (WCST), dikkat (Stroop Renk ve Kelime Testi ve TMT), dil becerileri (COWA) gibi nörobilişsel becerilerdeki iyileşme ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (149). Kronik şizofreni hastaları ile yapılmış bir izlem çalışmasında, negatif belirtilerin iyileşmesi ile bu çalışmadaki ile benzer şekilde TMT – B bölümü ve sözel akıcılık testinin (yalnızca S harfi ile) içinde yer aldığı yürütücü işlevler becerilerinin gelişmesi arasında boylamsal olarak bir ilişki olduğu bildirilmektedir (150). Kronik şizofreni hastaları ile yapılmış olan bir başka izlem çalışmasında ise, ilk değerlendirmede negatif belirtiler ile yürütücü işlevler arasında ters yönde bir ilişki bildirilmekle birlikte, boylamsal olarak bu ilişkinin devam etmediği ileri sürülmüştür (159). Literatürde ayrıca, ilk epizot ve yakın başlangıçlı şizofreni hastaları ile yapılmış olan bir izlem çalışmasında, negatif belirtilerde iyileşme olduğunda sözel ve toplam IQ performansında da iyileşme gözlemlendiği bildirilmiştir (155). Yaşlı şizofreni hasta popülasyonundaki kesitsel ve boylamsal araştırmaların bir meta-analizinde ise, yüksek negatif semptomatoloji daha büyük oranda genel

nörobilişsel bozulma ile ilişkilendirilmiştir (31). İlk epizot hastaları ile yapılmış olan izlem çalışmalarının bir meta-analizinde ise, negatif belirtilerdeki düşüşün yürütücü işlevlerdeki iyileşme ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (454). Şizofreni hastalarındaki bilişsel işlevlere ilişkin boylamsal çalışmaların bir gözden geçirme çalışmasında Rund, negatif belirtileri daha fazla olan hastaların daha belirgin bilişsel bozukluklar sergilediklerine dair görgül kanıtlar olduğunu ileri sürmüştür (110). Yapılan literatür taramasında, yürütücü işlevler ile negatif belirtiler arasındaki ilişkileri gösteren çalışmaların, pozitif belirtiler ile ilişkileri gösteren çalışmalardan daha fazla olduğu görülmektedir. Ancak, yukarıdaki paragrafta belirtildiği üzere, bu çalışmada üç faktörlü orijinal PANSS yerine, beş faktörlü van der Gaag modeli (168) tercih edildi. Bu modeldeki negatif belirtileri oluşturan maddeler, orijinal 7 maddeli negatif belirtilerden farklı olarak, 10 madde içermektedir. Bu maddelerin ölçek numaraları yöntem başlığı altında sunulmuştu. van der Gaag ve ark.'nın modelindeki (168) maddeler daha ayrıntılı incelendiğinde, düşünce dağınıklığı (P2), duygulanımda küntleşme (N1), duygusal içe çekilme (N2), ilişki kurmada güçlük (N3), pasif biçimde kendini toplumdan çekme (N4), konuşmanın kendiliğinden ve akıcılığının kaybı (N6), motor yavaşlama (G7), işbirliği kuramama (G8), irade bozukluğu (G13) ve aktif biçimde sosyal kaçınma (G16) maddelerinden oluştuğu görülmektedir. Bir önceki paragrafta da belirtildiği üzere, literatürde benzer PANSS modeli kullanılarak, yürütücü işlevleri de içeren nörobilişsel işlevler ile belirtiler arasındaki ilişkileri ortaya koymaya çalışan kesitsel (451) ve izlem (234) çalışmalarına rastlandığından bahsedilmişti. Cassetta ve ark., çalışmalarında negatif belirtiler ile nörobiliş alanları arasında herhangi bir kesitsel ilişki bulamamıştır (451). Benzer şekilde, Byer'in çalışmasında (234) ise, boylamsal olarak negatif belirtilerdeki değişim ile yürütücü işlevlerdeki değişim arasında bir ilişki bulunamamıştır. Ancak, yine yukarıda da değinildiği üzere, her iki çalışmadaki yöntemin bu tez çalışmasındaki yöntemden farklılıklar göstermeleri nedeniyle bu çalışmadaki bulguları destekleyen bulgular elde edilememiş olduğu düşünülmektedir. Bu açıdan araştırmanın bulgularının, orijinal PANSS'tan farklı belirti maddeleri kullanarak, negatif belirtiler ve yürütücü işlevler arasında ters yönde bir ilişki bulması açısından dikkate değer olduğu düşünülmektedir.

Son olarak da, hastaların yürütücü işlevlerindeki değişimin, duygusal sıkıntı belirtilerindeki değişim ile ters yönde ilişkili olduğu saptandı. Buna göre, hastaların

duygusal sıkıntı belirtileri arttıkça, yürütücü işlev performansları da kötüleşmekteydi. Yukarıda da bahsedildiği üzere, bu çalışmada üç faktörlü orijinal PANSS yerine, beş faktörlü van der Gaag modeli (168) kullanıldı. Bu faktörlerden birisi olan duygusal sıkıntı faktörü 8 madde içermektedir. Bu maddelerin ölçek numaraları yöntem başlığı altında sunulmuştu. van der Gaag ve ark.'nın (168) modelindeki maddeler daha ayrıntılı incelendiğinde, şüphecilik ve kötülük görme (P6), bedensel kaygı (G1), anksiyete (G2), suçluluk duyguları (G3), gerginlik (G4), depresyon (G6), zihinsel aşırı uğraş (G15), ve aktif biçimde sosyal kaçınma (G16) maddelerinden oluştuğu görülmektedir. Yukarıda da değinildiği üzere, literatürde benzer PANSS modeli kullanılarak, yürütücü işlevleri de içeren nörobilişsel işlevler ile belirtiler arasındaki ilişkileri ortaya koymaya çalışan kesitsel (451) ve izlem (234) çalışmalarına rastlandı. Cassetta ve ark. çalışmalarında, bu tez çalışmasında yürütücü işlevler puanı için kullanılan WCST ve TMT-B'nin de içinde bulunduğu akıcı (fluid) beceriler ile duygusal sıkıntı belirtileri arasında ters yönde bir ilişki bulmuşlardır (451). Byer'in izlem çalışmasında (234) ise duygusal sıkıntı belirtileri ile yürütücü işlevlerdeki boylamsal değişim arasında bir ilişki bulunamamıştır. Yukarıda bahsedildiği üzere, her iki çalışmada da, bu tez çalışmasından farklı yöntemsel yaklaşımlar bulunduğu için bulguları destekleyiciliği ya da bulgularla tutarsızlığı konusunda soru işaretleri bulunmaktadır. Şizofrenide aleksitiminin (alexithymia) (459) yani Türkçe anlamıyla kendi duygularını tanıma ve tanımlama bozukluğunun (460) nörobiliş ve duygusal sıkıntı ile ilişkisini oraya koymaya çalışan kesitsel bir çalışmada ise, duygusal sıkıntı için anksiyete (G2), depresyon (G6), suçluluk duyguları (G3) ve aktif biçimde sosyal kaçınma (G16) maddeleri kullanılmış; çalışmanın sonucunda, aleksitimi düzeyindeki artış özellikle de duyguları tanıma ve dışsal yönelimli düşünme tarzı (externally oriented thinking) ile zayıf nörokognisyon arasında bir ilişki olduğu bildirilmiştir (461). Aynı çalışmada, aleksitimi düzeyi arttıkça ve özellikle de duyguları tanıma ve tanımlama güçlüğü ile duygusal sıkıntı büyüklüğü arasında da bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, duygusal sıkıntı ile nörobilişsel beceriler arasında doğrudan bir ilişkiden bahsedilmemiş olsa da, özellikle anksiyete düzeyinin duyguları tanıma ve aleksitimi düzeyi için önemli bir yordayıcı olduğu saptanmış; yazarlar kesitsel araştırma olması nedeniyle bir neden sonuç çıkarımı olmasa da, belirli düzeydeki nörobilişsel yeterliğin kişinin kendi duygularını yansıtmaya becerisi için gerekli

olabileceğini tartışmışlardır (461). Literatürde, üstbilis ile nörobilis ilişkilerini ortaya koyan çalışmaların olduğu bilinmektedir. Özellikle de, nörobilişsel becerilerden yürütücü işlevler ile üstbilis becerilerinden birisi olan ZK ilişkilerini ortaya koyan araştırmalar incelendiğinde, bu çalışmada yürütücü işlevleri değerlendirmek için kullanılmış olan WCST ile ZK test performansları arasında bir ilişki bulan (462-464) araştırmalara; TMT'nin B bölümü ile ZK test performansları arasındaki ilişkiyi gösteren (462,465) çalışmalara da ulaşıldı. Fogley ve ark. çalışmalarının sonucunda ayrıca aşağıdaki çıkarımlarda da bulunmuşlardır (461):

“Duyguları tanımak için nörobilişsel becerilere ihtiyaç duyulsa da, duyguları ifade edebilme becerisi ancak duygusal sıkıntının yokluğu ile gerçekleşebilir. Bunun muhtemel sebeplerinden biri, anksiyete ya da depresyonun duyguları ifade etme becerisi ya da motivasyonunu köreltmesi; alternatif bir diğer sebep ise duyguları ifade etme becerisindeki bozuklukların duygusal sıkıntı ile sonuçlanması olabilir. Örneğin, fizyolojik bir duyumun bir duyguya (emosyon) dönüştürülebilme mücadelesi anksiyete ya da depresyon gibi sıkıntılı duygulanıma yol açabilir.” (461).

Fogley ve ark., bu iki olasılığı literatürdeki çalışmaların da desteklediğini ileri sürmüşler (461) ve Ladegaard ve ark.'nın çalışma bulgularını (466) örnek göstermişlerdir. Bahsi geçen araştırmada, ilaç tedavisi almamış ilk atak unipolar majör depresyon hastalarının, üst düzey sosyal bilis alanlarında (zihin kuramı, sosyal algı, üstbilis) kontrollerden daha düşük performans sergiledikleri ve olası bir ortak değişken (covariate) olarak nörobilişin kontrol edilmesinin ardından da gruplar arası farklılığın devam ettiği bildirilmiştir (466). Şizofreni hastaları ile ilgili literatürde de benzer şekilde, şizofreni hastalarının kendilerine ait duyguları tanımlamakta güçlük çektiklerini ve bu durumun da hastaların depresyon düzeyleri ile ilişkili olduğunu gösteren bir çalışmaya rastlandı (467). Literatürde ayrıca, şizofreni hastalarının aleksitimi düzeyleri arttıkça yürütücü işlev performanslarının (sözel akıcılık) düştüğünü ortaya koyan bir çalışmaya da rastlandı (468). Benzer şekilde, Lysaker ve ark. da, kendilerinin ve diğer insanların duygularını fark edebilme becerisi hasarlanmış olan şizofreni hastalarının yürütücü işlev performanslarının da düşük olduğunu göstermişlerdir (469). Yukarıda özetlenen çalışmalar, her ne kadar bu çalışmadaki bulguyu doğrudan desteklemese de, bu araştırmada boylamsal olarak elde edilmiş olan

yürütücü işlev ve duygusal sıkıntı belirtileri arasındaki ilişkinin, hastalığın doğası için önemini ve bu ilişkiyi doğrudan ya da dolaylı olarak etkileyebilecek aleksitimi ve üsbiliş becerileri gibi değişkenlerin hesaba katılması gerekliliğini ortaya koyması açısından tartışmaya dâhil edilmiştir.

Yukarıda bahsi geçen ve boylamsal olarak elde edilmiş olan yürütücü işlevler ile pozitif, negatif ve duygusal sıkıntı belirtileri arasındaki ilişkilerle ilgili bir diğer tartışılması gereken nokta ise, bu ilişkilerin kesitsel olarak elde edilememiş olmasıdır. Yani, hastaların ilk değerlendirmelerindeki klinik bulguları ile yürütücü işlev performansları arasında, boylamsal olarak elde edilmiş olan ters yöndeki ilişkinin bulunamamış olmasıdır. Literatürde, farklı bir nörobilişsel işlev ile ilgili ancak bu çalışmadaki bulgularla paralel şekilde ilk değerlendirmede kesitsel olarak bir ilişki bulamayıp, boylamsal olarak klinik ve nörobilişsel değişim arasındaki ilişkiyi ortaya koyan bir çalışmaya rastlandı. Bahsi geçen araştırmanın yazarları bunun muhtemel sebebi olarak, bir bilişsel değişim sonucuna yol açabilmek için ya belirtilerdeki değişim için uzun bir zaman dilimi geçmesi gerektiğini ya da belirtilerin boyutlarında büyük bir değişimin olması gerektiğini öne sürmüşler ve araştırmaya dâhil ettikleri hasta grubunun belirtilerinin şiddetli olmadığını, hafif/orta şiddet ranjında olduğunu belirtmişlerdir (159). Bu araştırmaya dâhil edilmiş olan şizofreni hastalarının ilk ve izlem değerlendirmesindeki klinik bulguları incelendiğinde (Tablo 37), Pozitif ve Negatif Belirtiler Ölçeği (PANSS) toplam puanlarının sırasıyla, 63.49 ve 62.51 olduğu görüldü. Leucht ve ark.’nın PANSS puanlarının ne anlama geldiği ile ilgili yaptıkları bir çalışmada, toplam puanı 58 olan hastaların “hafif hasta” (mildly ill); 75 olanların ise “orta hasta” (moderately ill) olarak sınıflandırılabilceği önerilmiştir (470). Bu gruplandırmaya göre, bu çalışmadaki hasta grubunun da hafif/orta ranjında olduğu görülmektedir. Bu çalışmada ilk değerlendirmede bulunamamış olan ilişkinin nedeni olarak, Hughes ve ark.’nın tartıştığı gibi (159), çalışmaya dâhil edilen hastaların klinik bulgularının şiddetli düzeyde olmamasının olabileceği düşünülmektedir. Ayrıca, her ne kadar hastaların ilk ve izlem değerlendirmelerindeki klinik bulguları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar bulunmasa da, boylamsal olarak klinik bulgularla yürütücü işlevler arasında ortaya çıkan ilişkinin ise, izlem süresinin uzun olması (ortalama beş yıl) nedeniyle ortaya çıkmış olabileceği de düşünülmektedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Şizofreni hastalarının yaşadıkları nörobilişsel bozuklukları ve bu bozukluklarda olası etkileri olabilecek faktörleri ortaya koymayı amaçlayan bu tez çalışmasında, sağlıklı kontrollerle şizofreni hastalarının geniş bir nörobilişsel test bataryası açısından karşılaştırılmaları ve bu şizofreni hastalarından boylamsal çalışmaya katılmayı kabul eden hastalarla oluşturulmuş bir grup ile ortalama beş yıllık süreçte nörobilişsel ve sosyal bilişsel becerilerin yeniden değerlendirildiği bir izlem çalışması gerçekleştirildi.

Sonuç olarak kesitsel bulgular şizofreni hastalarının bellek, dikkat, yürütücü işlevler ve dil becerilerini değerlendiren nörobilişsel testlerdeki performanslarının sağlıklı kontrollerden daha düşük olduğunu; remisyondaki şizofreni hastalarının işitsel dikkat ve kısa süreli akılda tutma becerilerinin sağlıklı kontrollerle benzer olduğunu; klozapin kullanan şizofreni hastalarının, kullanmayanlara kıyasla sözel çağrışım akıcılığı becerilerini değerlendiren testlerde daha sık perseverasyon (tekrar) sergilediklerini gösterdi. Boylamsal bulgular şizofreni hastalarının, nörobilişsel testler özelinde yalnızca görsel bellek ve kısa süreli işitsel belleği değerlendiren testlerdeki performanslarının zaman içerisinde kötüleştiğini ancak belirli testlerin standardize puanlarının birleştirilmesiyle oluşturulmuş nörobilişsel ve sosyal bilişsel beceri puanlarının zaman içerisinde stabil kaldığını gösterdi. Ayrıca, en dikkat çeken bulgulardan bir tanesi de, ilk ve izlem değerlendirmesinde remisyonda olan şizofreni hastalarının işleme hızı ve dikkat performanslarının zaman içerisinde iyileşmesi; ilk ve izlem değerlendirmesinde remisyonda olmayan şizofreni hastalarının ise işleme hızı ve dikkat performanslarının zaman içerisinde kötüleşmesiydi. Dikkate değer diğer bulgular ise, orijinal üç faktörlü PANSS yerine daha kapsayıcı olduğu düşünülen beş faktörlü PANSS kullanılarak, 5 yıllık zaman içerisinde hastaların pozitif, negatif ve duygusal sıkıntı faktörlerindeki kötüleşmeleri ile yürütücü işlevler performanslarındaki kötüleşme arasında ilişkiler saptanmasıydı.

Oldukça geniş bir örnekleme elde edilen şizofreni hastalarının sağlıklılara kıyasla yaşadıkları nörobilişsel bozukluklara dair bulgu ve yine geniş bir örnekleme boylamsal olarak elde edilen şizofreni hastalarının nörobilişsel bozukluklarının remisyon evresi ve ayrıca klinik belirtiler ile ilişkilerinin tespitine dair bulguların, bu

bozuklukların şizofreninin tanı ve tedavi süreçleri içerisinde ilerleyen yıllarda yer alabilmesi için yararlı olabileceği düşünülmektedir. Bu bulguların hem genetik hem de nörogörüntüleme çalışmalarının da dâhil edildiği daha geniş kapsamlı çalışmalarla araştırılması ve desteklenmesi önemli olacak; tanı ve tedavi süreçleri için daha sağlam kanıtlar sağlayabilecektir.



7. KAYNAKLAR

1. Kraepelin E. Dementia Praecox and Paraphrenia [1920]. Robertson GM, Editör; Barclay RM, Çeviren. New York, NY: Robert E. Kreiger, 1971.
2. Kurtz MM, Marcopulos BA. Cognition in schizophrenia. Marcopulos BA, Kurtz MM, Editörler. Clinical Neuropsychological Foundations of Schizophrenia. London, England: Psychology Press; 2012. 1-25.
3. Moritz S. Cognitive dysfunctions in schizophrenia. Naber D, Lambert M, Editörler. Current Schizophrenia. 3rd ed. Springer Healthcare; 2012. 19-24.
4. Green MF. What are the functional consequences of neurocognitive deficits in schizophrenia? Am J Psychiatry. 1996;153(3):321-330.
5. Green MF, Kern RS, Braff DL, Mintz J. Neurocognitive deficits and functional outcome in schizophrenia: are we measuring the “right stuff”? Schizophr Bull. 2000;26(1):119-136.
6. Brekke J, Kay DD, Lee KS, Green MF. Biosocial pathways to functional outcome in schizophrenia. Schizophr Res. 2005;80(2-3):213-225.
7. Melle I. Cognition in schizophrenia: a marker of underlying neurodevelopmental problems? World Psychiatry. 2019;18(2):164-165.
8. Schmidt SJ, Mueller DR, Roder V. Social cognition as a mediator variable between neurocognition and functional outcome in schizophrenia: empirical review and new results by structural equation modeling. Schizophr Bull. 2011;37 Suppl 2(suppl 2):41-54.
9. Vaskinn A, Sundet K, Friis S, Simonsen C, Birkenaes AB, Jónsdóttir H ve ark. Emotion perception and learning potential: mediators between neurocognition and social problem-solving in schizophrenia? J Int Neuropsychol Soc. 2008;14(2):279-288.
10. Green MF, Horan WP, Lee J. Nonsocial and social cognition in schizophrenia: current evidence and future directions. World Psychiatry. 2019;18(2):146-161.
11. Bora E, Yücel M, Pantelis C. Cognitive impairment in schizophrenia and affective psychoses: implications for DSM-V criteria and beyond. Schizophr Bull. 2010;36(1):36-42.
12. Alptekin K, Akvardar Y, Kıvrıkcık Akdede BB, Dumlu K, Işık D, Pirinççi F ve ark. Is quality of life associated with cognitive impairment in schizophrenia? Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2005;29(2):239-244.
13. Green MF, Nuechterlein KH. The MATRICS initiative: developing a consensus cognitive battery for clinical trials. Schizophr Res. 2004;72(1):1-3.
14. Insel TR. Rethinking schizophrenia. Nature. 2010;468(7321):187-193.
15. Lim K, Smucny J, Barch DM, Lam M, Keefe RSE, Lee J. Cognitive subtyping in schizophrenia: A latent profile analysis. Schizophr Bull. 2021;47(3):712-721.
16. Mihaljević-Peleš A, Bajsić Janović M, Šagud M, Živković M, Janović Š, Jevtović S. Cognitive deficit in schizophrenia: an overview. Psychiatr Danub. 2019;31(Suppl 2):139-142.
17. Levin S, Yurgelun-Todd D, Craft S. Contributions of clinical neuropsychology to the study of schizophrenia. J Abnorm Psychol. 1989;98(4):341-356.
18. Heinrichs RW, Zakzanis KK. Neurocognitive deficit in schizophrenia: a quantitative review of the evidence. Neuropsychology. 1998;12(3):426-445.

19. Aleman A, Hijman R, de Haan EH, Kahn RS. Memory impairment in schizophrenia: a meta-analysis. *Am J Psychiatry*. 1999;156(9):1358-1366.
20. Laws KR. A meta-analytic review of Wisconsin Card Sort studies in schizophrenia: general intellectual deficit in disguise? *Cogn Neuropsychiatry*. 1999;4(1):1-30; discussion 31-35.
21. Zakzanis KK, Heinrichs RW. Schizophrenia and the frontal brain: A quantitative review. *J Int Neuropsychol Soc*. 1999;5(6):556-566.
22. Johnson-Selfridge M, Zalewski C. Moderator variables of executive functioning in schizophrenia: meta-analytic findings. *Schizophr Bull*. 2001;27(2):305-316.
23. Bokatz CE, Goldberg TE. Letter and category fluency in schizophrenic patients: a meta-analysis. *Schizophr Res*. 2003;64(1):73-78.
24. Li C-SR. Do schizophrenia patients make more perseverative than non-perseverative errors on the Wisconsin Card Sorting Test? A meta-analytic study. *Psychiatry Res*. 2004;129(2):179-190.
25. Henik A, Salo R. Schizophrenia and the stroop effect. *Behav Cogn Neurosci Rev*. 2004;3(1):42-59.
26. Henry JD, Crawford JR. A meta-analytic review of verbal fluency deficits in schizophrenia relative to other neurocognitive deficits. *Cogn Neuropsychiatry*. 2005;10(1):1-33.
27. Dickinson D, Ramsey ME, Gold JM. Overlooking the obvious: a meta-analytic comparison of digit symbol coding tasks and other cognitive measures in schizophrenia: A meta-analytic comparison of digit symbol coding tasks and other cognitive measures in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 2007;64(5):532-542.
28. Reichenberg A, Harvey PD. Neuropsychological impairments in schizophrenia: Integration of performance-based and brain imaging findings. *Psychol Bull*. 2007;133(5):833-858.
29. Forbes NF, Carrick LA, McIntosh AM, Lawrie SM. Working memory in schizophrenia: a meta-analysis. *Psychol Med*. 2009;39(6):889-905.
30. Doughty OJ, Done DJ. Is semantic memory impaired in schizophrenia? A systematic review and meta-analysis of 91 studies. *Cogn Neuropsychiatry*. 2009;14(6):473-509.
31. Irani F, Kalkstein S, Moberg EA, Moberg PJ. Neuropsychological performance in older patients with schizophrenia: a meta-analysis of cross-sectional and longitudinal studies. *Schizophr Bull*. 2011;37(6):1318-1326.
32. Westerhausen R, Kompus K, Hugdahl K. Impaired cognitive inhibition in schizophrenia: a meta-analysis of the Stroop interference effect. *Schizophr Res*. 2011;133(1-3):172-181.
33. Barch DM, Ceaser A. Cognition in schizophrenia: core psychological and neural mechanisms. *Trends Cogn Sci*. 2012;16(1):27-34.
34. Fioravanti M, Bianchi V, Cinti ME. Cognitive deficits in schizophrenia: an updated metanalysis of the scientific evidence. *BMC Psychiatry*. 2012;12:64.
35. Keefe RSE, Harvey PD. Cognitive impairment in schizophrenia. Geyer MA, Gross G, Editörler. *Novel Antischizophrenia Treatments*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2012. 11-37.
36. Kahn RS, Keefe RSE. Schizophrenia is a cognitive illness: time for a change in focus. *JAMA Psychiatry*. 2013;70(10):1107-1112.

37. Schaefer J, Giangrande E, Weinberger DR, Dickinson D. The global cognitive impairment in schizophrenia: consistent over decades and around the world. *Schizophr Res.* 2013;150(1):42-50.
38. Green MF, Harvey PD. Cognition in schizophrenia: Past, present, and future. *Schizophr Res Cogn.* 2014;1(1):e1-9.
39. Berna F, Potheegadoo J, Aouadi I, Ricarte JJ, Allé MC, Coutelle R ve ark. A meta-analysis of autobiographical memory studies in schizophrenia spectrum disorder. *Schizophr Bull.* 2016;42(1):56-66.
40. Schulz SC, Murray A. Assessing cognitive impairment in patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry.* 2016;77 Suppl 2(Suppl 2):3-7.
41. Liddle PF. Schizophrenic syndromes, cognitive performance and neurological dysfunction. *Psychol Med.* 1987;17(1):49-57.
42. Addington J, Addington D, Maticka-Tyndale E. Cognitive functioning and positive and negative symptoms in schizophrenia. *Schizophr Res.* 1991;5(2):123-134.
43. Nieuwenstein MR, Aleman A, de Haan EH. Relationship between symptom dimensions and neurocognitive functioning in schizophrenia: a meta-analysis of WCST and CPT studies. Wisconsin Card Sorting Test. Continuous Performance Test. *J Psychiatr Res.* 2001;35(2):119-125.
44. Dibben CRM, Rice C, Laws K, McKenna PJ. Is executive impairment associated with schizophrenic syndromes? A meta-analysis. *Psychol Med.* 2009;39(3):381-392.
45. Dominguez M de G, Viechtbauer W, Simons CJP, van Os J, Krabbendam L. Are psychotic psychopathology and neurocognition orthogonal? A systematic review of their associations. *Psychol Bull.* 2009;135(1):157-171.
46. Ventura J, Thames AD, Wood RC, Guzik LH, Helleman GS. Disorganization and reality distortion in schizophrenia: a meta-analysis of the relationship between positive symptoms and neurocognitive deficits. *Schizophr Res.* 2010;121(1-3):1-14.
47. Bagney A, Dompablo M, Santabárbara J, Moreno-Ortega M, Lobo A, Jimenez-Arriero M-A ve ark. Are negative symptoms really related to cognition in schizophrenia? *Psychiatry Res.* 2015;230(2):377-382.
48. Altamura AC, Caletti E, Paoli RA, Cigliobianco M, Zugno E, Grillo P ve ark. Correlation between neuropsychological and social cognition measures and symptom dimensions in schizophrenic patients. *Psychiatry Res.* 2015;230(2):172-180.
49. Strassnig M, Bowie C, Pinkham AE, Penn D, Twamley EW, Patterson TL ve ark. Which levels of cognitive impairments and negative symptoms are related to functional deficits in schizophrenia? *J Psychiatr Res.* 2018;104:124-129.
50. Marder SR, Daniel DG, Alphas L, Awad AG, Keefe RSE. Methodological issues in negative symptom trials. *Schizophr Bull.* 2011;37(2):250-254.
51. Kraepelin E. *Psychiatrie: Ein Lehrbuch für Studierende und Ärzte.* 8th ed. Leipzig: Barth; 1913.
52. Bleuler E. *Dementia praecox, oder Gruppe der Schizophrenien.* Leipzig: Deuticke; 1911.
53. Zubin J. Symposium on statistics for the clinician. *J Clin Psychol.* 1950;6(1):1-6.

54. Zubin J, Spring B. Vulnerability: a new view of schizophrenia. *J Abnorm Psychol.* 1977;86(2):103-126.
55. Shakow D. Segmental set: A theory of the formal psychological deficit in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry.* 1962;6(1):1-17.
56. Johnstone E, Frith CD, Crow TJ, Husband J, Kreel L. Cerebral ventricular size and cognitive impairment in chronic schizophrenia. *Lancet.* 1976;308(7992):924-926.
57. Weinberger DR, Torrey EF, Neophytides AN, Wyatt RJ. Lateral cerebral ventricular enlargement in chronic schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry.* 1979;36(7):735-739.
58. Berman KF, Zec RF, Weinberger DR. Physiologic dysfunction of dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia. II. Role of neuroleptic treatment, attention, and mental effort. *Arch Gen Psychiatry.* 1986;43(2):126-135.
59. Green MF, Kern RS, Heaton RK. Longitudinal studies of cognition and functional outcome in schizophrenia: implications for MATRICS. *Schizophr Res.* 2004;72(1):41-51.
60. Green MF. Cognitive remediation in schizophrenia: is it time yet? *Am J Psychiatry.* 1993;150(2):178-187.
61. Goldberg TE, Greenberg RD, Griffin SJ, Gold JM, Kleinman JE, Pickar D et al. The effect of clozapine on cognition and psychiatric symptoms in patients with schizophrenia. *Br J Psychiatry.* 1993a;162(1):43-48.
62. Green MF, Marder SR, Glynn SM, McGurk SR, Wirshing WC, Wirshing DA et al. The neurocognitive effects of low-dose haloperidol: a two-year comparison with risperidone. *Biol Psychiatry.* 2002;51(12):972-978.
63. Harvey PD, Keefe RS. Studies of cognitive change in patients with schizophrenia following novel antipsychotic treatment. *Am J Psychiatry.* 2001;158(2):176-184.
64. Pelletier M, Achim AM, Montoya A, Lal S, Lepage M. Cognitive and clinical moderators of recognition memory in schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophr Res.* 2005;74(2-3):233-252.
65. Pinkham AE, Penn DL, Green MF, Buck B, Healey K, Harvey PD. The social cognition psychometric evaluation study: results of the expert survey and RAND panel. *Schizophr Bull.* 2014;40(4):813-823.
66. Sprong M, Schothorst P, Vos E, Hox J, van Engeland H. Theory of mind in schizophrenia: meta-analysis. *Br J Psychiatry.* 2007;191:5-13.
67. Bora E, Yucel M, Pantelis C. Theory of mind impairment in schizophrenia: meta-analysis. *Schizophr Res.* 2009a;109(1-3):1-9.
68. Savla GN, Vella L, Armstrong CC, Penn DL, Twamley EW. Deficits in domains of social cognition in schizophrenia: a meta-analysis of the empirical evidence. *Schizophr Bull.* 2013;39(5):979-992.
69. Nuechterlein KH, Barch DM, Gold JM, Goldberg TE, Green MF, Heaton RK. Identification of separable cognitive factors in schizophrenia. *Schizophr Res.* 2004;72(1):29-39.
70. Lezak MD, Howieson DB, Bigler ED, Tranel D. *Neuropsychological Assessment.* 5th ed. New York, NY: Oxford University Press; 2012.
71. Gioia GA, Isquith PK, Guy SC, Kenworthy L. *Behavior Rating Inventory of Executive Function: BRIEF.* Odessa, FL: Psychological Assessment Resources; 2000.

72. Strauss E, Sherman E, Spreen O. A Compendium of Neuropsychological Tests: Administration, Norms, and Commentary. 3rd ed. New York, NY: Oxford University Press; 2006.
73. Nuechterlein KH, Subotnik KL, Green MF, Ventura J, Asarnow RF, Gitlin MJ ve ark. Neurocognitive predictors of work outcome in recent-onset schizophrenia. *Schizophr Bull.* 2011;37 Suppl 2(suppl 2):33-40.
74. Green MF, Penn DL, Bentall R, Carpenter WT, Gaebel W, Gur RC ve ark. Social cognition in schizophrenia: an NIMH workshop on definitions, assessment, and research opportunities. *Schizophr Bull.* 2008;34(6):1211-1220.
75. Rabanea-Souza T, Akiba HT, Berberian AA, Bressan RA, Dias AM, Lacerda ALT. Neuropsychological correlates of remission in chronic schizophrenia subjects: The role of general and task-specific executive processes. *Schizophr Res Cogn.* 2016;3:39-46.
76. Kopelowicz A, Liberman RP, Ventura J, Zarate R, Mintz J. Neurocognitive correlates of recovery from schizophrenia. *Psychol Med.* 2005;35(8):1165-1173.
77. Hofer A, Bodner T, Kaufmann A, Kemmler G, Mattarei U, Pfaffenberger NM ve ark. Symptomatic remission and neurocognitive functioning in patients with schizophrenia. *Psychol Med.* 2011;41(10):2131-2139.
78. Ceylan D, Akdede BB, Bora E, Aktener AY, Hıdıroğlu Ongun C, Tunca Z ve ark. Neurocognitive functioning during symptomatic states and remission in bipolar disorder and schizophrenia: A comparative study. *Psychiatry Res.* 2020;292:113292.
79. Helldin L, Kane JM, Karilampi U, Norlander T, Archer T. Remission and cognitive ability in a cohort of patients with schizophrenia. *J Psychiatr Res.* 2006;40(8):738-745.
80. Zaytseva Y, Gurovich IY, Goland E, Storozhakova YA. Recovery in schizophrenia: focus on neurocognitive functioning. *Psychiatr Danub.* 2012;24 Suppl 1:172-175.
81. Joobar R, Rouleau GA, Lal S, Dixon M, O'Driscoll G, Palmour R ve ark. Neuropsychological impairments in neuroleptic-responder vs. -nonresponder schizophrenic patients and healthy volunteers. *Schizophr Res.* 2002;53(3):229-238.
82. Brissos S, Dias VV, Balanzá-Martinez V, Carita AI, Figueira ML. Symptomatic remission in schizophrenia patients: relationship with social functioning, quality of life, and neurocognitive performance. *Schizophr Res.* 2011;129(2-3):133-136.
83. Meesters PD, Schouws S, Stek M, de Haan L, Smit J, Eikelenboom P ve ark. Cognitive impairment in late life schizophrenia and bipolar I disorder: Cognition in schizophrenic and bipolar elderly. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2013;28(1):82-90.
84. Pinna F, Tusconi M, Bosia M, Cavallaro R, Carpiniello B, Cagliari Recovery Group Study. Criteria for symptom remission revisited: a study of patients affected by schizophrenia and schizoaffective disorders. *BMC Psychiatry.* 2013;13(1):235-244.
85. Pradhan BK, Chakrabarti S, Nehra R, Mankotia A. Cognitive functions in bipolar affective disorder and schizophrenia: comparison: Cognition in BPAD and schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2008;62(5):515-525.

86. Braw Y, Bloch Y, Mendelovich S, Ratzoni G, Gal G, Harari H ve ark. Cognition in young schizophrenia outpatients: comparison of first-episode with multiepisode patients. *Schizophr Bull.* 2008;34(3):544-554.
87. Krishnadas R, Moore BP, Nayak A, Patel RR. Relationship of cognitive function in patients with schizophrenia in remission to disability: a cross-sectional study in an Indian sample. *Ann Gen Psychiatry.* 2007;6(1):19.
88. Brissos S, Dias VV, Carita AI, Martinez-Arán A. Quality of life in bipolar type I disorder and schizophrenia in remission: clinical and neurocognitive correlates. *Psychiatry Res.* 2008;160(1):55-62.
89. Mehta UM, Thirthalli J, Naveen Kumar C, Keshav Kumar J, Keshavan MS, Gangadhar BN. Schizophrenia patients experience substantial social cognition deficits across multiple domains in remission. *Asian J Psychiatr.* 2013;6(4):324-329.
90. Vanes LD, Mouchlianitis E, Wood TC, Shergill SS. White matter changes in treatment refractory schizophrenia: Does cognitive control and myelination matter? *NeuroImage Clin.* 2018;18:186-191.
91. Czepielewski LS, Londero MDB, de Sousa MH, Perin CP, Maldonado HC, Claudino FCA ve ark. Long-term treatment with clozapine and verbal memory performance in schizophrenia. *Schizophr Res Cogn.* 2018;12:40-41.
92. Hagger C, Buckley P, Kenny JT, Friedman L, Ubogy D, Meltzer HY. Improvement in cognitive functions and psychiatric symptoms in treatment-refractory schizophrenic patients receiving clozapine. *Biol Psychiatry.* 1993;34(10):702-712.
93. Lee MA, Jayathilake K, Meltzer HY. A comparison of the effect of clozapine with typical neuroleptics on cognitive function in neuroleptic-responsive schizophrenia. *Schizophr Res.* 1999;37(1):1-11.
94. Grace J, Bellus SB, Raulin ML, Herz MI, Priest BL, Brenner V ve ark. Long-term impact of clozapine and psychosocial treatment on psychiatric symptoms and cognitive functioning. *Psychiatr Serv.* 1996;47(1):41-45.
95. Woodward ND, Purdon SE, Meltzer HY, Zald DH. A meta-analysis of neuropsychological change to clozapine, olanzapine, quetiapine, and risperidone in schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2005;8(3):457-472.
96. Nielsen RE, Levander S, Kjaersdam Telléus G, Jensen SOW, Østergaard Christensen T, Leucht S. Second-generation antipsychotic effect on cognition in patients with schizophrenia--a meta-analysis of randomized clinical trials. *Acta Psychiatr Scand.* 2015;131(3):185-196.
97. Olagunju AT, Clark SR, Baune BT. Clozapine and psychosocial function in schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. *CNS Drugs.* 2018;32(11):1011-1023.
98. Barnes TRE, Paton C. Antipsychotic polypharmacy in schizophrenia: benefits and risks. *CNS Drugs.* 2011;25(5):383-399.
99. Chakos MH, Glick ID, Miller AL, Hamner MB, Miller DD, Patel JK ve ark. Baseline use of concomitant psychotropic medications to treat schizophrenia in the CATIE trial. *Psychiatr Serv.* 2006;57(8):1094-1101.
100. Hori H, Noguchi H, Hashimoto R, Nakabayashi T, Omori M, Takahashi S ve ark. Antipsychotic medication and cognitive function in schizophrenia. *Schizophr Res.* 2006;86(1-3):138-146.

- 101.Élie D, Poirier M, Chianetta J, Durand M, Grégoire C, Grignon S. Cognitive effects of antipsychotic dosage and polypharmacy: a study with the BACS in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. *J Psychopharmacol.* 2010;24(7):1037-1044.
- 102.Hori H, Yoshimura R, Katsuki A, Hayashi K, Ikenouchi-Sugita A, Umene-Nakano W ve ark. Several prescription patterns of antipsychotic drugs influence cognitive functions in Japanese chronic schizophrenia patients. *Int J Psychiatry Clin Pract.* 2012;16(2):138-142.
- 103.Kontis D, Theochari E, Kleisas S, Kalogerakou S, Andreopoulou A, Psaras R ve ark. Doubtful association of antipsychotic polypharmacy and high dosage with cognition in chronic schizophrenia. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry.* 2010;34(7):1333-1341.
- 104.Rajji TK, Ismail Z, Mulsant BH. Age at onset and cognition in schizophrenia: meta-analysis. *Br J Psychiatry.* 2009;195(4):286-293.
- 105.Remschmidt H. Early-onset schizophrenia as a progressive-deteriorating developmental disorder: evidence from child psychiatry. *J Neural Transm (Vienna).* 2002;109(1):101-117.
- 106.Werry JS, McClellan JM, Andrews LK, Ham M. Clinical features and outcome of child and adolescent schizophrenia. *Schizophr Bull.* 1994;20(4):619-630.
- 107.Eggers C, Bunk D. The long-term course of childhood-onset schizophrenia: a 42-year followup. *Schizophr Bull.* 1997;23(1):105-117.
- 108.Goldberg TE, Weinberger DR, Berman KF, Pliskin NH, Podd MH. Further evidence for dementia of the prefrontal type in schizophrenia? A controlled study of teaching the Wisconsin Card Sorting Test. *Arch Gen Psychiatry.* 1987;44(11):1008-1014.
- 109.Bilder RM, Lipschutz-Broch L, Reiter G, Geisler S, Mayerhoff D, Lieberman JA. Neuropsychological deficits in the early course of first episode schizophrenia. *Schizophr Res.* 1991;5(3):198-199.
- 110.Rund BR. A review of longitudinal studies of cognitive functions in schizophrenia patients. *Schizophr Bull.* 1998;24(3):425-435.
- 111.Kurtz MM. Neurocognitive impairment across the lifespan in schizophrenia: an update. *Schizophr Res.* 2005;74(1):15-26.
- 112.Szöke A, Trandafir A, Dupont M-E, Méary A, Schürhoff F, Leboyer M. Longitudinal studies of cognition in schizophrenia: meta-analysis. *Br J Psychiatry.* 2008;192(4):248-257.
- 113.Keefe RS, Silva SG, Perkins DO, Lieberman JA. The effects of atypical antipsychotic drugs on neurocognitive impairment in schizophrenia: a review and meta-analysis. *Schizophr Bull.* 1999;25(2):201-222.
- 114.Fukumoto M, Hashimoto R, Ohi K, Yasuda Y, Yamamori H, Umeda-Yano S ve ark. Relation between remission status and attention in patients with schizophrenia: Attention and remission in schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2014;68(3):234-241.
- 115.Rund BR, Barder HE, Evensen J, Haahr U, ten Velden Hegelstad W, Joa I ve ark. Neurocognition and duration of psychosis: A 10-year follow-up of first-episode patients. *Schizophr Bull.* 2016;42(1):87-95.
- 116.Simonsen C, Faerden A, Romm KL, Berg AO, Bjella T, Sundet K ve ark. Early clinical recovery in first-episode psychosis: Symptomatic remission and its correlates at 1-year follow-up. *Psychiatry Res.* 2017;254:118-125.

117. Torgalsbøen A-K, Mohn C, Rishovd Rund B. Neurocognitive predictors of remission of symptoms and social and role functioning in the early course of first-episode schizophrenia. *Psychiatry Res.* 2014;216(1):1-5.
118. Ciudad A, Alvarez E, Bobes J, San L, Polavieja P, Gilaberte I. Remission in schizophrenia: results from a 1-year follow-up observational study. *Schizophr Res.* 2009;108(1-3):214-222.
119. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA ve ark. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: An American heart association/national heart, lung, and blood institute scientific statement. *Circulation.* 2005;112(17):2735-2752.
120. Friedman JI, Wallenstein S, Moshier E, Parrella M, White L, Bowler S ve ark. The effects of hypertension and body mass index on cognition in schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 2010;167(10):1232-1239.
121. Lindenmayer JP, Khan A, Kaushik S, Thanju A, Praveen R, Hoffman L ve ark. Relationship between metabolic syndrome and cognition in patients with schizophrenia. *Schizophr Res.* 2012;142(1-3):171-176.
122. Guo X, Zhang Z, Wei Q, Lv H, Wu R, Zhao J. The relationship between obesity and neurocognitive function in Chinese patients with schizophrenia. *BMC Psychiatry.* 2013;13(1):109.
123. Boyer L, Richieri R, Dassa D, Boucekine M, Fernandez J, Vaillant F ve ark. Association of metabolic syndrome and inflammation with neurocognition in patients with schizophrenia. *Psychiatry Res.* 2013;210(2):381-386.
124. Wysokiński A, Dzienniak M, Kłoszewska I. Effect of metabolic abnormalities on cognitive performance and clinical symptoms in schizophrenia. *Arch Psych. Psychother.* 2013;15(4):13-25.
125. Kimhy D, Vakhrusheva J, Bartels MN, Armstrong HF, Ballon JS, Khan S ve ark. Aerobic fitness and body mass index in individuals with schizophrenia: Implications for neurocognition and daily functioning. *Psychiatry Res.* 2014;220(3):784-791.
126. Takayanagi Y, Cascella NG, Sawa A, Eaton WW. Diabetes is associated with lower global cognitive function in schizophrenia. *Schizophr Res.* 2012;142(1-3):183-187.
127. Rashid NAA, Lim J, Lam M, Chong S-A, Keefe RSE, Lee J. Unraveling the relationship between obesity, schizophrenia and cognition. *Schizophr Res.* 2013;151(1-3):107-112.
128. Depp CA, Strassnig M, Mausbach BT, Bowie CR, Wolyniec P, Thornquist MH ve ark. Association of obesity and treated hypertension and diabetes with cognitive ability in bipolar disorder and schizophrenia. *Bipolar Disord.* 2014;16(4):422-431.
129. Goughari AS, Mazhari S, Pourrahimi AM, Sadeghi MM, Nakhaee N. Associations between components of metabolic syndrome and cognition in patients with schizophrenia. *J Psychiatr Pract.* 2015;21(3):190-197.
130. Bora E, Akdede BB, Alptekin K. The relationship between cognitive impairment in schizophrenia and metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Psychol Med.* 2017;47(6):1030-1040.
131. Wei CW, Chen YQ, Ma M, Xiu MH, Zhang XY. Sex differences in the association of body mass index with symptoms and cognitive deficits in Chinese patients with chronic schizophrenia. *Transl Psychiatry.* 2020;10(1):18.

- 132.Chen L-J, Hao JC, Ku P-W, Stubbs B. Prospective associations of physical fitness and cognitive performance among inpatients with Schizophrenia. *Psychiatry Res.* 2018;270:738-743.
- 133.Luckhoff HK, Kilian S, Olivier MR, Phahladira L, Scheffler F, du Plessis S ve ark. Relationship between changes in metabolic syndrome constituent components over 12 months of treatment and cognitive performance in first-episode schizophrenia. *Metab Brain Dis.* 2019;34(2):469-476.
- 134.Storch Jakobsen A, Speyer H, Nørgaard HCB, Hjorthøj C, Krogh J, Mors O ve ark. Associations between clinical and psychosocial factors and metabolic and cardiovascular risk factors in overweight patients with schizophrenia spectrum disorders - Baseline and two-years findings from the CHANGE trial. *Schizophr Res.* 2018;199:96-102.
- 135.Matsui K, Tokumasu T, Takekita Y, Inada K, Kanazawa T, Kishimoto T ve ark. Switching to antipsychotic monotherapy vs. staying on antipsychotic polypharmacy in schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res.* 2019;209:50-57.
- 136.Perkins DO, Gu H, Boteva K, Lieberman JA. Relationship between duration of untreated psychosis and outcome in first-episode schizophrenia: a critical review and meta-analysis. *Am J Psychiatry.* 2005;162(10):1785-1804.
- 137.Bora E, Yalincetin B, Akdede BB, Alptekin K. Duration of untreated psychosis and neurocognition in first-episode psychosis: A meta-analysis. *Schizophr Res.* 2018;193:3-10.
- 138.Cuesta MJ, García de Jalón E, Campos MS, Ibáñez B, Sánchez-Torres AM, Peralta V. Duration of untreated negative and positive symptoms of psychosis and cognitive impairment in first episode psychosis. *Schizophr Res.* 2012;141(2-3):222-227.
- 139.Chang WC, Hui CLM, Tang JYM, Wong GHY, Chan SKW, Lee EHM ve ark. Impacts of duration of untreated psychosis on cognition and negative symptoms in first-episode schizophrenia: a 3-year prospective follow-up study. *Psychol Med.* 2013;43(9):1883-1893.
- 140.Fraguas D, Merchán-Naranjo J, del Rey-Mejías Á, Castro-Fornieles J, González-Pinto A, Rapado-Castro M ve ark. A longitudinal study on the relationship between duration of untreated psychosis and executive function in early-onset first-episode psychosis. *Schizophr Res.* 2014;158(1-3):126-133.
- 141.Townsend LA, Norman RMG, Malla AK, Rychlo AD, Ahmed RR. Changes in cognitive functioning following comprehensive treatment for first episode patients with schizophrenia spectrum disorders. *Psychiatry Res.* 2002;113(1-2):69-81.
- 142.Addington J, Van Mastrigt S, Addington D. Duration of untreated psychosis: impact on 2-year outcome. *Psychol Med.* 2004;34(2):277-284.
- 143.Rund BR, Melle I, Friis S, Johannessen JO, Larsen TK, Midbøe LJ ve ark. The course of neurocognitive functioning in first-episode psychosis and its relation to premorbid adjustment, duration of untreated psychosis, and relapse. *Schizophr Res.* 2007;91(1-3):132-140.
- 144.Barnes TRE, Leeson VC, Mutsatsa SH, Watt HC, Hutton SB, Joyce EM. Duration of untreated psychosis and social function: 1-year follow-up study of first-episode schizophrenia. *Br J Psychiatry.* 2008;193(3):203-209.

145. Albert N, Melau M, Jensen H, Hastrup LH, Hjorthøj C, Nordentoft M. The effect of duration of untreated psychosis and treatment delay on the outcomes of prolonged early intervention in psychotic disorders. *NPJ Schizophr*. 2017;3(1):34.
146. Goldberg TE, Burdick KE, McCormack J, Napolitano B, Patel RC, Sevy SM ve ark. Lack of an inverse relationship between duration of untreated psychosis and cognitive function in first episode schizophrenia. *Schizophr Res*. 2009;107(2-3):262-266.
147. McGlashan TH. Duration of untreated psychosis in first-episode schizophrenia: marker or determinant of course? *Biol Psychiatry*. 1999;46(7):899-907.
148. Frith C. Neuropsychology of schizophrenia, what are the implications of intellectual and experiential abnormalities for the neurobiology of schizophrenia? *Br Med Bull*. 1996;52(3):618-626.
149. Censits DM, Ragland JD, Gur RC, Gur RE. Neuropsychological evidence supporting a neurodevelopmental model of schizophrenia: a longitudinal study. *Schizophr Res*. 1997;24(3):289-298.
150. Bergh S, Hjorthøj C, Sørensen HJ, Fagerlund B, Austin S, Secher RG ve ark. Predictors and longitudinal course of cognitive functioning in schizophrenia spectrum disorders, 10 years after baseline: The OPUS study. *Schizophr Res*. 2016;175(1-3):57-63.
151. Bora E, Yucel M, Pantelis C. Cognitive functioning in schizophrenia, schizoaffective disorder and affective psychoses: meta-analytic study. *Br J Psychiatry*. 2009b;195(6):475-482.
152. Ventura J, Helleman GS, Thames AD, Koellner V, Nuechterlein KH. Symptoms as mediators of the relationship between neurocognition and functional outcome in schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophr Res*. 2009;113(2-3):189-199.
153. Hoff AL, Sakuma M, Wieneke M, Horon R, Kushner M, DeLisi LE. Longitudinal neuropsychological follow-up study of patients with first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 1999;156(9):1336-1341.
154. Harvey PD, Lombardi J, Leibman M, White L, Parrella M, Powchik P ve ark. Cognitive impairment and negative symptoms in geriatric chronic schizophrenic patients: a follow-up study. *Schizophr Res*. 1996;22(3):223-231.
155. Gold S, Arndt S, Nopoulos P, O'Leary DS, Andreasen NC. Longitudinal study of cognitive function in first-episode and recent-onset schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 1999;156(9):1342-1348.
156. Wittorf A, Klingberg S, Wiedemann G. Secondary verbal memory: a potential endophenotype of schizophrenia. *J Psychiatr Res*. 2004;38(6):601-612.
157. Rodríguez-Sánchez JM, Ayesa-Arriola R, Pérez-Iglesias R, Periañez JA, Martínez-García O, Gómez-Ruiz E ve ark. Course of cognitive deficits in first episode of non-affective psychosis: a 3-year follow-up study. *Schizophr Res*. 2013;150(1):121-128.
158. Brekke JS, Raine A, Thomson C. Cognitive and psychophysiological correlates of positive, negative, and disorganized symptoms in the schizophrenia spectrum. *Psychiatry Res*. 1995;57(3):241-250.
159. Hughes C, Kumari V, Soni W, Das M, Binneman B, Drozd S ve ark. Longitudinal study of symptoms and cognitive function in chronic schizophrenia. *Schizophr Res*. 2003;59(2-3):137-146.

- 160.Hoff AL, Svetina C, Shields G, Stewart J, DeLisi LE. Ten year longitudinal study of neuropsychological functioning subsequent to a first episode of schizophrenia. *Schizophr Res.* 2005;78(1):27-34.
- 161.Bell MD, Mishara AL. Does negative symptom change relate to neurocognitive change in schizophrenia? Implications for targeted treatments. *Schizophr Res.* 2006;81(1):17-27.
- 162.Lehoux C, Gobeil M-H, Lefèbvre A-A, Maziade M, Roy M-A. The five-factor structure of the PANSS: A critical review of its consistency across studies. *Clin Schizophr Relat Psychoses.* 2009;3(2):103-110.
- 163.Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull.* 1987;13(2):261-276.
- 164.Kostakoğlu AE, Batur S, Tiryaki A, Göğüş A. Pozitif ve negatif sendrom ölçeği'nin (PANSS) Türkçe uyarlamasının geçerlilik ve güvenilirliği. *Türk Psikoloji Dergisi.* 1999;14(44):23-32.
- 165.Andreasen NC, Carpenter WT Jr, Kane JM, Lasser RA, Marder SR, Weinberger DR. Remission in schizophrenia: proposed criteria and rationale for consensus. *Am J Psychiatry.* 2005;162(3):441-449.
- 166.Emsley R, Rabinowitz J, Torremam M, RIS-INT-35 Early Psychosis Global Working Group. The factor structure for the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) in recent-onset psychosis. *Schizophr Res.* 2003;61(1):47-57.
- 167.Wallwork RS, Fortgang R, Hashimoto R, Weinberger DR, Dickinson D. Searching for a consensus five-factor model of the Positive and Negative Syndrome Scale for schizophrenia. *Schizophr Res.* 2012;137(1-3):246-250.
- 168.van der Gaag M, Hoffman T, Remijnen M, Hijman R, de Haan L, van Meijel B ve ark. The five-factor model of the Positive and Negative Syndrome Scale II: a ten-fold cross-validation of a revised model. *Schizophr Res.* 2006a;85(1-3):280-287.
- 169.Weintraub S. Neuropsychological assessment of mental state. Mesulam MM, Editör. *Principles of Behavioral and Cognitive Neurology.* 2nd ed. New York, NY: Oxford University Press; 2000. 121-173.
- 170.Boake C. Edouard Claparède and the auditory verbal learning test. *J Clin Exp Neuropsychol.* 2000;22(2):286-292.
- 171.Rey A. *L'Examen clinique en psychologie.* Paris: Presses Universitaires de France; 1958.
- 172.Taylor EM. The appraisal of children with cerebral deficits. Cambridge (MA): Harvard University Press; 1959.
- 173.Lezak MD. Neuropsychological assessment. New York: Oxford University Press; 1976.
- 174.Lezak MD. Neuropsychological Assessment. 2nd ed. New York: Oxford University Press; 1983.
- 175.Genç Açıkgöz D, Karakaş S. AVLTL'nin Türk diline uyarlanmasına ilişkin bir çalışma. IX. Ulusal Psikoloji Kongresi Bilimsel Çalışmaları; 18-20 Eylül 1996; İstanbul: IX. Ulusal Psikoloji Kongresi Kitabı; 1996a. p.79.
- 176.Genç Açıkgöz D, Karakaş S. Bellek ve dikkat fonksiyonlarını ölçen nöropsikolojik testlerin faktör yapısı. IX. Ulusal Psikoloji Kongresi Bilimsel Çalışmaları; 18-20 Eylül 1996; İstanbul: IX. Ulusal Psikoloji Kongresi Kitabı; 1996b. p.591-596.

- 177.Can H, Doğutepe E, Torun Yazıhan N, Korkman H, Erdoğan Bakar E. İşitsel sözel öğrenme testi yapı geçerliği. *Türk Psikiyatri Dergisi*. 2016;27(3):195-203.
- 178.Wechsler D. A standardized memory scale for clinical use. *J Psychol*. 1945;19(1):87-95.
- 179.Wechsler D. Wechsler Memory Scale-Revised Manual. San Antonio (TX): The Psychological Corporation; 1987.
- 180.Wechsler D. Wechsler Memory Scale. 3rd ed. San Antonio (TX): Psychological Corporation; 1997.
- 181.Jacobs D, Tröster AI, Butters N, Salmon DP, Cermak LS. Intrusion errors on the visual reproduction test of the wechsler memory scale and the wechsler memory scale - revised: An analysis of demented and amnesic patients. *Clin neuropsychol*. 1990;4(2):177-191.
- 182.Dalton J, Dizzone M, Wallace B, Blom B, Holmes N. Scoring criteria and illustrations for Visual Reproduction of the Wechsler Memory Scale. *The International Journal of Clinical Neuropsychology*. 1986;8:104-109.
- 183.Loring DW, Papanicolaou AC. Memory assessment in neuropsychology: theoretical considerations and practical utility. *J Clin Exp Neuropsychol*. 1987;9(4):340-358.
- 184.Kent P. The evolution of the Wechsler Memory Scale: A selective review. *Appl Neuropsychol Adult*. 2013;20(4):277-291.
- 185.Karakaş S, Kafadar H, Eski R. Test-retest reliability of the Turkish standardization of Wechsler Memory Scale-Revised. *Türk Psikoloji Dergisi*. 1996;11:46-55.
- 186.Karakaş S, Erdoğan Bakar E, Doğutepe Dinçer E. BİLNOT Bataryası El Kitabı: Nöropsikolojik Testlerin Yetişkinler için Araştırma ve Geliştirme Çalışmaları BİLNOT- Yetişkin (Cilt I). Konya: Eğitim Yayınevi; 2013a.
- 187.Karakaş S, Erdoğan Bakar E, Doğutepe Dinçer E. BİLNOT Bataryası El Kitabı: Nöropsikolojik Testlerin Yetişkinler için Araştırma ve Geliştirme Çalışmaları BİLNOT- Yetişkin Ekler (Cilt II). Konya: Eğitim Yayınevi; 2013b.
- 188.Brown J. Some tests of the decay theory of immediate memory. *Q J Exp Psychol*. 1958;10(1):12-21.
- 189.Peterson LR, Peterson MJ. Short-term retention of individual verbal items. *J Exp Psychol*. 1959;58(3):193-198.
- 190.Mitrushina MN, Boone KB, Razani LJ, D'Elia LF. Handbook of Normative Data for Neuropsychological Assessment. 2nd ed. New York, NY: Oxford University Press; 2005.
- 191.Baddeley AD. Working Memory. South Melbourne, VIC, Australia: OUP Australia and; 1986.
- 192.Anıl AE, Kıvırcık BB, Batur S, Kabakçı E, Kitiş A, Güven E ve ark. The Turkish version of the Auditory Consonant Trigram Test as a measure of working memory: a normative study. *Clin Neuropsychol*. 2003;17(2):159-169.
- 193.Wechsler D. The Measurement and Appraisal of Adult Intelligence. 4th ed. Baltimore: Williams & Wilkins Co; 1958.
- 194.Banken JA. Clinical utility of considering Digits Forward and Digits Backward as separate components of the wechsler adult intelligence Scale-Revised. *J Clin Psychol*. 1985;41(5):686-691.
- 195.Lichtenberger EO, Kaufman A, Lai Z. Essentials of Wms-III Assessment. New York: Wiley; 2002.

- 196.Özdeniz E. Bir grup sağ hemisfer ve dikkat testleri performansına yaş ve eğitim değişkenlerinin etkisi [yüksek lisans tezi]. İstanbul: İstanbul Üniversitesi; 2001.
- 197.Wechsler D. The Measurement of Adult Intelligence. 3rd ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1944.
- 198.Wechsler D. WAIS Manual. New York: The Psychological Corporation; 1955.
- 199.Wechsler D. WAIS-R manual. New York: Psychological Corporation; 1981.
- 200.Baştuğ G. Wechsler Yetişkinler için Zekâ Ölçeği gözden geçirilmiş formu (WAIS-R)'nun genel bilgi, sayı dizisi, aritmetik, yargılama ve benzerlikler alt ölçeklerinin standardizasyonu: ön çalışma [yüksek lisans tezi]. Ankara: Ankara Üniversitesi; 2000.
- 201.Sezgin N, Baştuğ G, Yargıcı Karaağaç S, Yılmaz B. Wechsler Yetişkinler için Zekâ Ölçeği gözden geçirilmiş formu (WAIS-R) Türkiye standardizasyonu: ön çalışma. Ankara Üniversitesi Dil ve Tarih-Coğrafya Fakültesi Dergisi. 2014;54(1):451-480.
- 202.Reitan RM. Validity of the trail making test as an indicator of organic brain damage. Percept Mot Skills. 1958;8(3):271-276.
- 203.Allen DN, Haderlie MM. Trail-making test. Weiner IB, Craighead WE, Editörler. The Corsini Encyclopedia of Psychology. 4th ed. Hoboken (NJ): John Wiley and Sons; 2010. p.1793.
- 204.Partington JE, Leiter RG. Partington's pathway test. Psychological Service Center Bulletin. 1949;1:9-20.
- 205.U.S. War Department, Adjutant General's Office Personnel Research Section, Classification and Replacement Branch Staff, AGO. The new Army individual test of general mental ability. Psychol Bull. 1944;41(8):532-538.
- 206.Cangöz B, Karakoç E, Selekler K. İz Sürme Testi'nin 50 yaş üzeri Türk yetişkin ve yaşlı örneklemini için standardizasyon çalışması. Türk Geriatri Dergisi. 2007;10(2):73-82.
- 207.Türkeş N, Can H, Kurt M, Elmastaş-Dikeç B. İz Sürme Testinin 20-49 yaş aralığında Türkiye için norm belirleme çalışması. Türk Psikiyatri Dergisi. 2015;26(3):189-196.
- 208.Heaton RK, Miller SW, Taylor MJ, Grant I. Revised Comprehensive Norms for an Expanded Halstead-Reitan Battery: Demographically Adjusted Neuropsychological Norms for African American and Caucasian Adults. Lutz (FL): Psychological Assessment Resources; 2004.
- 209.Lucas JA, Ivnik RJ, Smith GE, Ferman TJ, Willis FB, Petersen RC ve ark. Mayo's Older African Americans Normative Studies: Norms for Boston Naming Test, Controlled Oral Word Association, Category Fluency, Animal Naming, Token Test, WRAT-3 Reading, Trail Making Test, Stroop Test, and Judgment of Line Orientation. Clin Neuropsychol. 2005;19(2):243-269.
- 210.Berg EA. A simple objective treatment for measuring flexibility in thinking. J Gen Psychol. 1948;39:15-22.
- 211.Heaton RK. Wisconsin Card Sorting Test Manual. Odessa (FL): Psychological Assessment Resources; 1981.
- 212.Grant DA, Berg EA. A behavioral analysis of degree of impairment and ease of shifting to new responses in a Weigl-type card sorting problem. J Exp Psychol. 1948;39:404-411.

- 213.Heaton RK, Chelune GJ, Talley JL, Kay GG, Curtiss G. Wisconsin Card Sorting Test (WCST) Manual, Revised and Expanded. Odessa (FL): Psychological Assessment Resources; 1993.
- 214.Fortuny L i. A, Heaton RK. Standard versus computerized administration of the wisconsin card sorting test. Clin Neuropsychol. 1996;10(4):419-424.
- 215.Milner B. Effects of different brain lesions on card sorting: The role of the frontal lobes. Arch Neurol. 1963;9(1):90-100.
- 216.Cattell J. The time it takes to see and name objects. Mind. 1886;11:63-65.
- 217.Stroop JR. Studies of interference in serial verbal reactions. J Exp Psychol. 1935;18:643-662.
- 218.Jensen AR, Rohwer WD Jr. The Stroop color-word test: a review. Acta Psychol (Amst). 1966;25(1):36-93.
- 219.Emek-Savaş DD, Yerlikaya D, Yener GG, Tanör ÖÖ. Stroop Testi Çapa Formu'nun geçerlik-güvenirlik ve norm çalışması. Türk Psikiyatri Dergisi. 2020;31(1):9-21.
- 220.Karakaş S, Erdoğan E, Sak L, Soysal AŞ, Ulusoy T, Yüceyurt Ulusoy İ ve ark. Stroop Testi TBAG Formu: Türk kültürüne standardizasyon çalışmaları, güvenilirlik ve geçerlik. Klinik Psikiyatri Dergisi. 1999;2(2):75-88.
- 221.Klein M, Ponds RW, Houx PJ, Jolles J. Effect of test duration on age-related differences in Stroop interference. J Clin Exp Neuropsychol. 1997;19(1):77-82.
- 222.Troyer AK, Leach L, Strauss E. Aging and response inhibition: Normative data for the Victoria Stroop Test. Neuropsychol Dev Cogn B Aging Neuropsychol Cogn. 2006;13(1):20-35.
- 223.Kang C, Lee GJ, Yi D, McPherson S, Rogers S, Tingus K ve ark. Normative data for healthy older adults and an abbreviated version of the Stroop test. Clin Neuropsychol. 2013;27(2):276-289.
- 224.Tumaç A. Normal deneklerde frontal hasarlara duyarlı bazı testlerde performansla yaş ve eğitimin etkisi [yüksek lisans tezi]. İstanbul: İstanbul Üniversitesi; 1997.
- 225.Thurstone LL, Thurstone TG. Primary mental abilities (Rev.). Chicago: Science Research Associates; 1962.
- 226.Bechtoldt HP, Benton AL, Fogel ML. An application of factor analysis in neuropsychology. Psychol Rec. 1962;12(2):147-156.
- 227.Borkowski JG, Benton AL, Spreen O. Word fluency and brain damage. Neuropsychologia. 1967;5(2):135-140.
- 228.Benton A, Hamsher K. Multilingual Aphasia Examination Manual. Iowa City: University of Iowa; 1978.
- 229.Benton AL, Hamsher K, Sivan AB. Multilingual Aphasia Examination. 3rd ed. San Antonio, TX: Psychological Corporation; 1994.
- 230.Değirmencioglu B. İlk kez geliştirilecek olan Dokuz Eylül Zihin Teorisi Ölçeği'nin (DEZTÖ) geçerlik ve güvenilirlik çalışması [yüksek lisans tezi]. İzmir: Dokuz Eylül Üniversitesi; 2008.

- 231.Erdil N. Şizofrenide zihin teorisi, empati ve içgörü yeteneklerinin klinik değişkenler ile ilişkisi [yüksek lisans tezi]. İzmir: Dokuz Eylül Üniversitesi; 2008.
- 232.Değirmencioglu B, Alptekin K, Akdede BB, Erdil N, Aktener A, Mantar A ve ark. Şizofreni hastalarında Dokuz Eylül Zihin Kuramı Ölçeği'nin (DEZİKÖ) geçerlilik ve güvenilirlik çalışması. *Türk Psikiyatri Dergisi*. 2018;29(3):193-201.
- 233.Templeton GF. A two-step approach for transforming continuous variables to normal: implications and recommendations for IS research. *Communications of the Association for Information Systems*. 2011;28:41-58.
- 234.Byer LE. The longitudinal relationships between symptoms and cognition in schizophrenia [honors theses]. Middletown, Connecticut: Wesleyan University; 2012.
- 235.Nuechterlein KH, Green MF, Kern RS, Baade LE, Barch DM, Cohen JD ve ark. The MATRICS consensus cognitive battery, part 1: test selection, reliability, and validity. *Am J Psychiatry*. 2008;165(2):203-213.
- 236.Saykin AJ, Gur RC, Gur RE, Mozley PD, Mozley LH, Resnick SM ve ark. Neuropsychological function in schizophrenia. Selective impairment in memory and learning. *Arch Gen Psychiatry*. 1991;48(7):618-624.
- 237.Saykin AJ, Shtasel DL, Gur RE, Kester DB, Mozley LH, Stafiniak P ve ark. Neuropsychological deficits in neuroleptic naïve patients with first-episode schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 1994;51(2):124-131.
- 238.Hill SK, Schuepbach D, Herbener ES, Keshavan MS, Sweeney JA. Pretreatment and longitudinal studies of neuropsychological deficits in antipsychotic-naïve patients with schizophrenia. *Schizophr Res*. 2004;68(1):49-63.
- 239.Üçok A, Direk N, Koyuncu A, Keskin-Ergen Y, Yüksel Ç, Güler J ve ark. Cognitive deficits in clinical and familial high risk groups for psychosis are common as in first episode schizophrenia. *Schizophr Res*. 2013;151(1-3):265-269.
- 240.Koh SD. Remembering of verbal materials by schizophrenic young adults. Schwartz S, Editör. *Language and Cognition in Schizophrenia*. Hillsdale: NJ-Erlbaum; 1978. 55-99.
- 241.Cutting J. Memory in functional psychosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1979;42(11):1031-1037.
- 242.Calev A, Venable PH, Monk AF. Evidence for distinct verbal memory pathologies in severely and mildly disturbed schizophrenics. *Schizophr Bull*. 1983;9(2):247-264.
- 243.Sengel RA, Lovaglio WR. Effects of cueing on immediate and recent memory in schizophrenics. *J Nerv Ment Dis*. 1983;171(7):426-430.
- 244.Calev A. Recall and recognition in chronic nondemented schizophrenics: use of matched tasks. *J Abnorm Psychol*. 1984;93(2):172-177.

- 245.Calev A, Berlin H, Lerer B. Remote and recent memory in long-hospitalized chronic schizophrenics. *Biol Psychiatry*. 1987;22(1):79-85.
- 246.Paulsen JS, Heaton RK, Sadek JR, Perry W, Delis DC, Braff D ve ark. The nature of learning and memory impairments in schizophrenia. *J Int Neuropsychol Soc*. 1995;1(1):88-99.
- 247.Crespo-Facorro B, Paradiso S, Andreasen NC, O'Leary DS, Watkins GL, Boles Ponto LL ve ark. Recalling word lists reveals "cognitive dysmetria" in schizophrenia: a positron emission tomography study. *Am J Psychiatry*. 1999;156(3):386-392.
- 248.Mesholam-Gately RI, Giuliano AJ, Goff KP, Faraone SV, Seidman LJ. Neurocognition in first-episode schizophrenia: a meta-analytic review. *Neuropsychology*. 2009;23(3):315-336.
- 249.Antoniades M, Schoeler T, Radua J, Valli I, Allen P, Kempton MJ ve ark. Verbal learning and hippocampal dysfunction in schizophrenia: A meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev*. 2018;86:166-175.
- 250.Galynker II, Harvey PD. Neuropsychological screening in the psychiatric emergency room. *Compr Psychiatry*. 1992;33(5):291-295.
- 251.Sullivan EV, Mathalon DH, Ha CN, Zipursky RB, Pfefferbaum A. The contribution of constructional accuracy and organizational strategy to nonverbal recall in Schizophrenia and chronic alcoholism. *Biol Psychiatry*. 1992;32(4):312-333.
- 252.Goldberg TE, Gold JM, Greenberg R, Griffin S, Schulz SC, Pickar D ve ark. Contrasts between patients with affective disorders and patients with schizophrenia on a neuropsychological test battery. *Am J Psychiatry*. 1993b;150(9):1355-1362.
- 253.Glahn DC, Gur RC, Ragland JD, Censits DM, Gur RE. Reliability, performance characteristics, construct validity, and an initial clinical application of a Visual Object Learning Test (VOLT). *Neuropsychology*. 1997;11(4):602-612.
- 254.Seidman LJ, Stone WS, Jones R, Harrison RH, Mirsky AF. Comparative effects of schizophrenia and temporal lobe epilepsy on memory. *J Int Neuropsychol Soc*. 1998;4(4):342-352.
- 255.Seidman LJ, Lanca M, Kremen WS, Faraone SV, Tsuang MT. Organizational and visual memory deficits in schizophrenia and bipolar psychoses using the Rey-Osterrieth complex figure: effects of duration of illness. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2003;25(7):949-964.
- 256.Skelley SL, Goldberg TE, Egan MF, Weinberger DR, Gold JM. Verbal and visual memory: characterizing the clinical and intermediate phenotype in schizophrenia. *Schizophr Res*. 2008;105(1-3):78-85.
- 257.Weinberger E, Cermak LS. Short-term retention in acute and chronic paranoid schizophrenics. *J Abnorm Psychol*. 1973;82(2):220-225.

- 258.Stuss DT, Kaplan EF, Benson DF, Weir WS, Chiulli S, Sarazin FF. Evidence for the involvement of orbitofrontal cortex in memory functions: an interference effect. *J Comp Physiol Psychol*. 1982;96(6):913-925.
- 259.Randolph C, Gold JM, Carpenter CJ, Goldberg TE, Weinberger DR. Release from proactive interference: determinants of performance and neuropsychological correlates. *J Clin Exp Neuropsychol*. 1992;14(5):785-800.
- 260.Fleming K, Goldberg TE, Gold JM, Weinberger DR. Verbal working memory dysfunction in schizophrenia: use of a Brown-Peterson paradigm. *Psychiatry Res*. 1995;56(2):155-161.
- 261.Bora E, Gökçen S, Veznedaroğlu B. Empathic abilities in people with schizophrenia. *Psychiatry Res*. 2008;160(1):23-29.
- 262.Şevik AE, Anıl Yağcıoğlu AE, Yağcıoğlu S, Karahan S, Gürses N, Yıldız M. Neuropsychological performance and auditory event related potentials in schizophrenia patients and their siblings: a family study. *Schizophr Res*. 2011;130(1-3):195-202.
- 263.Goldberg TE, Torrey EF, Gold JM, Ragland JD, Bigelow LB, Weinberger DR. Learning and memory in monozygotic twins discordant for schizophrenia. *Psychol Med*. 1993c;23(1):71-85.
- 264.Goldman-Rakic PS. Circuitry of primate prefrontal cortex and regulation of behavior by representational memory. Plum F, Editör. *Handbook of Physiology: The Nervous System*. Bethesda, MD: American Physiology Society; 1987. 373-417.
- 265.Stone M, Gabrieli JD, Stebbins GT, Sullivan EV. Working and strategic memory deficits in schizophrenia. *Neuropsychology*. 1998;12(2):278-288.
- 266.Conklin HM, Curtis CE, Katsanis J, Iacono WG. Verbal working memory impairment in schizophrenia patients and their first-degree relatives: evidence from the digit span task. *Am J Psychiatry*. 2000;157(2):275-277.
- 267.Brown EC, Casey A, Fisch RI, Neuringer C. Trail Making Test as a screening device for the detection of brain damage. *J Consult Psychol*. 1958;22(6):469-474.
- 268.Levander SE, Bartfai A, Schalling D. Regional cortical dysfunction in schizophrenic patients studied by computerized neuropsychological methods. *Percept Mot Skills*. 1985;61(2):479-495.
- 269.Gråwe RW, Levander S. Smooth pursuit eye movements and neuropsychological impairments in schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand*. 1995;92(2):108-114.
- 270.Albus M, Hubmann W, Ehrenberg C, Forcht U, Mohr F, Sobizack N ve ark. Neuropsychological impairment in first-episode and chronic schizophrenic patients. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 1996;246(5):249-255.
- 271.Moritz S, Birkner C, Kloss M, Jahn H, Hand I, Haasen C ve ark. Executive functioning in obsessive-compulsive disorder, unipolar depression, and schizophrenia. *Arch Clin Neuropsychol*. 2002;17(5):477-483.

272. Wölwer W, Gaebel W. Impaired Trail-Making Test-B performance in patients with acute schizophrenia is related to inefficient sequencing of planning and acting. *J Psychiatr Res.* 2002;36(6):407-416.
273. Kim M-S, Kang S-S, Youn T, Kang D-H, Kim J-J, Kwon JS. Neuropsychological correlates of P300 abnormalities in patients with schizophrenia and obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res Neuroimaging.* 2003;123(2):109-123.
274. Pukrop R, Matuschek E, Ruhrmann S, Brockhaus-Dumke A, Tendolkar I, Bertsch A ve ark. Dimensions of working memory dysfunction in schizophrenia. *Schizophr Res.* 2003;62(3):259-268.
275. Periañez JA, Ríos-Lago M, Rodríguez-Sánchez JM, Adrover-Roig D, Sánchez-Cubillo I, Crespo-Facorro B ve ark. Trail Making Test in traumatic brain injury, schizophrenia, and normal ageing: sample comparisons and normative data. *Arch Clin Neuropsychol.* 2007;22(4):433-447.
276. Fujiki R, Morita K, Sato M, Kamada Y, Kato Y, Inoue M ve ark. Reduced prefrontal cortex activation using the Trail Making Test in schizophrenia. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2013;9:675-685.
277. Valsdottir V, Haraldsson M, Gylfason HF, Sigurdsson E, Magnúsdóttir BB. Schizophrenia, cognition, and aging: cognitive deficits and the relationship between test performance and aging. *Neuropsychol Dev Cogn B Aging Neuropsychol Cogn.* 2020;27(1):40-51.
278. Killian GA, Holzman PS, Davis JM, Gibbons R. Effects of psychotropic medication on selected cognitive and perceptual measures. *J Abnorm Psychol.* 1984;93(1):58-70.
279. Bilder RM, Lipschutz-Broch L, Reiter G, Geisler SH, Mayerhoff DI, Lieberman JA. Intellectual deficits in first-episode schizophrenia: evidence for progressive deterioration. *Schizophr Bull.* 1992;18(3):437-448.
280. Friedman L, Kenny JT, Jesberger JA, Choy MM, Meltzer HY. Relationship between smooth pursuit eye-tracking and cognitive performance in schizophrenia. *Biol Psychiatry.* 1995;37(4):265-272.
281. Mirsky AF, Yardley SL, Jones BP, Walsh D, Kendler KS. Analysis of the attention deficit in schizophrenia: a study of patients and their relatives in Ireland. *J Psychiatr Res.* 1995;29(1):23-42.
282. Morice R, Delahunty A. Frontal/executive impairments in schizophrenia. *Schizophr Bull.* 1996;22(1):125-137.
283. Danion JM, Meulemans T, Kauffmann-Muller F, Vermaat H. Intact implicit learning in schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 2001;158(6):944-948.
284. Keefe RSE, Goldberg TE, Harvey PD, Gold JM, Poe MP, Coughenour L. The Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia: reliability, sensitivity, and comparison with a standard neurocognitive battery. *Schizophr Res.* 2004;68(2-3):283-297.

285. Morrens M, Hulstijn W, Van Hecke J, Peuskens J, Sabbe BGC. Sensorimotor and cognitive slowing in schizophrenia as measured by the Symbol Digit Substitution Test. *J Psychiatr Res.* 2006;40(3):200-206.
286. Gruzelier J, Seymour K, Wilson L, Jolley A, Hirsch S. Impairments on neuropsychologic tests of temporohippocampal and frontohippocampal functions and word fluency in remitting schizophrenia and affective disorders. *Arch Gen Psychiatry.* 1988;45(7):623-629.
287. Beatty WW, Jovic Z, Monson N, Staton RD. Memory and frontal lobe dysfunction in schizophrenia and schizoaffective disorder. *J Nerv Ment Dis.* 1993;181(7):448-453.
288. Crawford JR, Obonsawin MC, Bremner M. Frontal lobe impairment in schizophrenia: relationship to intellectual functioning. *Psychol Med.* 1993;23(3):787-790.
289. Gourovitch ML, Goldberg TE, Weinberger DR. Verbal fluency deficits in patients with schizophrenia: Semantic fluency is differentially impaired as compared with phonologic fluency. *Neuropsychology.* 1996;10(4):573-577.
290. Joyce EM, Collinson SL, Crichton P. Verbal fluency in schizophrenia: relationship with executive function, semantic memory and clinical alogia. *Psychol Med.* 1996;26(1):39-49.
291. Elvevåg B, Weinstock DM, Akil M, Kleinman JE, Goldberg TE. A comparison of verbal fluency tasks in schizophrenic patients and normal controls. *Schizophr Res.* 2001;51(2-3):119-126.
292. Egan MF, Goldberg TE, Gscheidle T, Weirich M, Rawlings R, Hyde TM et al. Relative risk for cognitive impairments in siblings of patients with schizophrenia. *Biol Psychiatry.* 2001;50(2):98-107.
293. Baldo JV, Shimamura AP. Letter and category fluency in patients with frontal lobe lesions. *Neuropsychology.* 1998;12(2):259-267.
294. Azuma T. Working memory and perseveration in verbal fluency. *Neuropsychology.* 2004;18(1):69-77.
295. Henry JD, Crawford JR. A meta-analytic review of verbal fluency performance following focal cortical lesions. *Neuropsychology.* 2004;18(2):284-295.
296. Costafreda SG, Fu CHY, Lee L, Everitt B, Brammer MJ, David AS. A systematic review and quantitative appraisal of fMRI studies of verbal fluency: role of the left inferior frontal gyrus. *Hum Brain Mapp.* 2006;27(10):799-810.
297. Shenton ME, Dickey CC, Frumin M, McCarley RW. A review of MRI findings in schizophrenia. *Schizophr Res.* 2001;49(1-2):1-52.
298. Weinberger DR, Egan MF, Bertolino A, Callicott JH, Mattay VS, Lipska BK et al. Prefrontal neurons and the genetics of schizophrenia. *Biol Psychiatry.* 2001;50(11):825-844.
299. Davidson LL, Heinrichs RW. Quantification of frontal and temporal lobe brain-imaging findings in schizophrenia: a meta-analysis. *Psychiatry Res Neuroimaging.* 2003;122(2):69-87.

300. Galaverna F, Bueno AM, Morra CA, Roca M, Torralva T. Analysis of errors in verbal fluency tasks in patients with chronic schizophrenia. *Eur J Psychiatry*. 2016;30(4):305-320.
301. Fey ET. The performance of young schizophrenics and young normals on the Wisconsin Card Sorting Test. *J Consult Psychol*. 1951;15(4):311-319.
302. Malmö HP. On frontal lobe functions: psychiatric patient controls. *Cortex*. 1974;10(3):231-237.
303. Kolb B, Whishaw IQ. Performance of schizophrenic patients on tests sensitive to left or right frontal, temporal, or parietal function in neurological patients. *J Nerv Ment Dis*. 1983;171(7):435-443.
304. Taylor MA, Abrams R. Cognitive impairment in schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 1984;141(2):196-201.
305. Van der Does AJW, van den Bosch RJ. What determines Wisconsin card sorting performance in schizophrenia? *Clin Psychol Rev*. 1992;12(6):567-583.
306. Beatty WW, Jovic Z, Monson N, Katzung VM. Problem solving by schizophrenic and schizoaffective patients on the Wisconsin and California Card Sorting Tests. *Neuropsychology*. 1994;8(1):49-54.
307. Stratta P, Daneluzzo E, Prosperini P, Bustini M, Mattei P, Rossi A. Is Wisconsin Card Sorting Test performance related to “working memory” capacity? *Schizophr Res*. 1997;27(1):11-19.
308. Koren D, Seidman LJ, Harrison RH, Lyons MJ, Kremen WS, Caplan B ve ark. Factor structure of the Wisconsin Card Sorting Test: dimensions of deficit in schizophrenia. *Neuropsychology*. 1998;12(2):289-302.
309. Wobrock T, Ecker UKH, Scherk H, Schneider-Axmann T, Falkai P, Gruber O. Cognitive impairment of executive function as a core symptom of schizophrenia. *World J Biol Psychiatry*. 2009;10(4 Pt 2):442-451.
310. Breton F, Planté A, Legauffre C, Morel N, Adès J, Gorwood P ve ark. The executive control of attention differentiates patients with schizophrenia, their first-degree relatives and healthy controls. *Neuropsychologia*. 2011;49(2):203-208.
311. Weinberger DR, Berman KF, Zec RF. Physiologic dysfunction of dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia. I. Regional cerebral blood flow evidence. *Arch Gen Psychiatry*. 1986;43(2):114-124.
312. Rubin P, Holm S, Friberg L, Videbech P, Andersen HS, Bendsen BB ve ark. Altered modulation of prefrontal and subcortical brain activity in newly diagnosed schizophrenia and schizophreniform disorder. A regional cerebral blood flow study. *Arch Gen Psychiatry*. 1991;48(11):987-995.
313. Berman KF, Torrey EF, Daniel DG, Weinberger DR. Regional cerebral blood flow in monozygotic twins discordant and concordant for schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 1992;49(12):927-934.

314. Riehemann S, Volz HP, Stützer P, Smesny S, Gaser C, Sauer H. Hypofrontality in neuroleptic-naïve schizophrenic patients during the Wisconsin Card Sorting Test--a fMRI study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2001;251(2):66-71.
315. Wapner S, Krus DM. Effects of lysergic acid diethylamide, and differences between normals and schizophrenics on the Stroop Color-Word Test. *J Neuropsychiatr*. 1960;2:76-81.
316. Everett J, Laplante L, Thomas J. The selective attention deficit in schizophrenia: Limited resources or cognitive fatigue? *J Nerv Ment Dis*. 1989;177(12):735-738.
317. Brébion G, Smith MJ, Gorman JM, Amador X. Reality monitoring failure in schizophrenia: the role of selective attention. *Schizophr Res*. 1996;22(2):173-180.
318. Hanes KR, Andrewes DG, Smith DJ, Pantelis C. A brief assessment of executive control dysfunction: Discriminant validity and homogeneity of planning, set shift, and fluency measures. *Arch Clin Neuropsychol*. 1996;11(3):185-191.
319. McGrath J, Scheldt S, Welham J, Clair A. Performance on tests sensitive to impaired executive ability in schizophrenia, mania and well controls: acute and subacute phases. *Schizophr Res*. 1997;26(2-3):127-137.
320. Dollfus S, Lombardo C, Bénali K, Halbecq I, Abadie P, Marié RM ve ark. Executive/attentional cognitive functions in schizophrenic patients and their parents: a preliminary study. *Schizophr Res*. 2002;53(1-2):93-99.
321. Szöke A, Méary A, Ferchiou A, Trandafir A, Leboyer M, Schürhoff F. Correlations between cognitive performances and psychotic or schizotypal dimensions. *Eur Psychiatry*. 2009;24(4):244-250.
322. Laurensen C, Gorwood P, Orsat M, Lhuillier J-P, Le Gall D, Richard-Devantoy S. Cognitive control and schizophrenia: The greatest reliability of the Stroop task. *Psychiatry Res*. 2015;227(1):10-16.
323. Fioravanti M, Carlone O, Vitale B, Cinti ME, Clare L. A meta-analysis of cognitive deficits in adults with a diagnosis of schizophrenia. *Neuropsychol Rev*. 2005;15(2):73-95.
324. Lee J, Park S. Working memory impairments in schizophrenia: a meta-analysis. *J Abnorm Psychol*. 2005;114(4):599-611.
325. Lepage M, Bodnar M, Bowie CR. Neurocognition: clinical and functional outcomes in schizophrenia. *Can J Psychiatry*. 2014;59(1):5-12.
326. Bodnar M, Harvey P-O, Malla AK, Joobor R, Lepage M. The parahippocampal gyrus as a neural marker of early remission in first-episode psychosis: a voxel-based morphometry study. *Clin Schizophr Relat Psychoses*. 2011;4(4):217-228.
327. Bodnar M, Malla AK, Joobor R, Lord C, Smith E, Pruessner J ve ark. Neural markers of early remission in first-episode schizophrenia: a volumetric neuroimaging study of the parahippocampus. *Psychiatry Res*. 2012;201(1):40-47.

328. Benoit A, Bodnar M, Malla AK, Joobar R, Bherer L, Lepage M. Changes in memory performance over a 12-month period in relation to achieving symptomatic remission after a first-episode psychosis. *Schizophr Res.* 2014;153(1-3):103-108.
329. August SM, Kiwanuka JN, McMahon RP, Gold JM. The MATRICS Consensus Cognitive Battery (MCCB): clinical and cognitive correlates. *Schizophr Res.* 2012;134(1):76-82.
330. Aktener AY. Şizofrenide semptomatik remisyon ve tedaviye dirençte bilişsel işlevlerin rolü [uzmanlık tezi]. İzmir: Dokuz Eylül Üniversitesi; 2011.
331. Stuss DT, Stethem LL, Poirier CA. Comparison of three tests of attention and rapid information processing across six age groups. *Clin neuropsychol.* 1987;1(2):139-152.
332. Bherer L, Belleville S, Peretz I. Education, age, and the Brown-Peterson technique. *Dev Neuropsychol.* 2001;19(3):237-251.
333. Ramsay MC, Reynolds CR. Separate digits tests: a brief history, a literature review, and a reexamination of the factor structure of the Test of Memory and Learning (TOMAL). *Neuropsychol Rev.* 1995;5(3):151-171.
334. Rosenthal EN, Riccio CA, Gsanger KM, Jarratt KP. Digit Span components as predictors of attention problems and executive functioning in children. *Arch Clin Neuropsychol.* 2006;21(2):131-139.
335. Kaufman AS, McLean JE, Reynolds CR. Sex, race, residence, region, and education differences on the 11 WAIS-R subtests. *J Clin Psychol.* 1988;44(2):231-248.
336. Ostrosky-Solis F, Lozano A. Digit Span: Effect of education and culture. *Int J Psychol.* 2006;41(5):333-341.
337. Hester RL, Kinsella GJ, Ong B. Effect of age on forward and backward span tasks. *J Int Neuropsychol Soc.* 2004;10(4):475-481.
338. Wölwer W, Falkai P, Streit M, Gaebel W. Trait characteristic of impaired visuomotor integration during Trail-Making Test B performance in schizophrenia. *Neuropsychobiology.* 2003;48(2):59-67.
339. Giovagnoli AR, Del Pesce M, Mascheroni S, Simoncelli M, Laiacina M, Capitani E. Trail making test: normative values from 287 normal adult controls. *Ital J Neurol Sci.* 1996;17(4):305-309.
340. Tombaugh TN, Kozak J, Rees L. Normative data stratified by age and education for two measures of verbal fluency: FAS and animal naming. *Arch Clin Neuropsychol.* 1999;14(2):167-177.
341. Gambini O, Macciardi F, Abbruzzese M, Scarone S. Influence of education on WCST performances in schizophrenic patients. *Int J Neurosci.* 1992;67(1-4):105-109.
342. Yun DY, Hwang SS-H, Kim Y, Lee YH, Kim Y-S, Jung HY. Impairments in executive functioning in patients with remitted and non-remitted schizophrenia.

Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry. 2011;35(4):1148-1154.

343. Ceaser AE, Goldberg TE, Egan MF, McMahon RP, Weinberger DR, Gold JM. Set-shifting ability and schizophrenia: A marker of clinical illness or an intermediate phenotype? *Biol Psychiatry*. 2008;64(9):782-788.
344. Braw Y, Benozio A, Levkovitz Y. Executive functioning during full and partial remission (positive and negative symptomatic remission) of schizophrenia. *Schizophr Res*. 2012;142(1-3):122-128.
345. Van der Elst W, Van Boxtel MPJ, Van Breukelen GJP, Jolles J. The Stroop color-word test: influence of age, sex, and education; and normative data for a large sample across the adult age range: Influence of age, sex, and education; And normative data for a large sample across the adult age range. *Assessment*. 2006;13(1):62-79.
346. Chen G, Ding W, Zhang L, Cui H, Jiang Z, Li Y. Neurophysiological evidence of compensatory brain mechanisms underlying attentional-related processes in symptomatically remitted patients with schizophrenia. *Front Psychol*. 2017;8:550.
347. Tecce JJ, Dimartino M. Effects of heightened drive (shock) on performance in a tachistoscopic color-word interference task. *Psychol Rep*. 1965;16(1):93-94.
348. Din NC, Tat Meng EC. Computerized stroop tests: a review. *J Psychol Psychother*. 2019;9(1):353-358.
349. Kempler D, Teng EL, Dick M, Taussig IM, Davis DS. The effects of age, education, and ethnicity on verbal fluency. *J Int Neuropsychol Soc*. 1998;4(6):531-538.
350. McGurk SR, Meltzer HY. The role of cognition in vocational functioning in schizophrenia. *Schizophr Res*. 2000;45(3):175-184.
351. McNamara P, Albert ML. Neuropharmacology of verbal perseveration. *Semin Speech Lang*. 2004;25(4):309-321.
352. Nys GMS, van Zandvoort MJE, van der Worp HB, Kappelle LJ, de Haan EHF. Neuropsychological and neuroanatomical correlates of perseverative responses in subacute stroke. *Brain*. 2006;129(Pt 8):2148-2157.
353. Murphy BL, Arnsten AF, Goldman-Rakic PS, Roth RH. Increased dopamine turnover in the prefrontal cortex impairs spatial working memory performance in rats and monkeys. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1996;93(3):1325-1329.
354. Friedman JI, Temporini H, Davis KL. Pharmacologic strategies for augmenting cognitive performance in schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 1999;45(1):1-16.
355. Zaytseva Y, Fajnerová I, Dvořáček B, Bourama E, Stamou I, Šulcová K et al. Theoretical modeling of cognitive dysfunction in schizophrenia by means of errors and corresponding brain networks. *Front Psychol*. 2018;9:1027.
356. Immonen J, Jääskeläinen E, Korpela H, Miettunen J. Age at onset and the outcomes of schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. *Early Interv Psychiatry*. 2017;11(6):453-460.

357. Murman DL. The impact of age on cognition. *Semin Hear*. 2015;36(3):111-121.
358. Albus M, Hubmann W, Scherer J, Dreikorn B, Hecht S, Sobizack N ve ark. A prospective 2-year follow-up study of neurocognitive functioning in patients with first-episode schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2002;252(6):262-267.
359. Tyson PJ, Laws KR, Roberts KH, Mortimer AM. A longitudinal analysis of memory in patients with schizophrenia. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2005;27(6):718-734.
360. Rund BR. Distractibility and recall capability in schizophrenics. A 4 year longitudinal study of stability in cognitive performance. *Schizophr Res*. 1989;2(3):265-275.
361. Seidman LJ, Pepple JR, Faraone SV, Kremen WS, Cassens G, McCarley RW ve ark. Wisconsin Card Sorting Test performance over time in schizophrenia. Preliminary evidence from clinical follow-up and neuroleptic reduction studies. *Schizophr Res*. 1991;5(3):233-242.
362. Nopoulos P, Flashman L, Flaum M, Arndt S, Andreasen N. Stability of cognitive functioning early in the course of schizophrenia. *Schizophr Res*. 1994;14(1):29-37.
363. Harvey PD, White L, Parrella M, Putnam KM, Kincaid MM, Powchik P ve ark. The longitudinal stability of cognitive impairment in schizophrenia. Minimal state scores at one- and two-year follow-ups in geriatric in-patients. *Br J Psychiatry*. 1995;166(5):630-633.
364. Heinrichs RW, Ruttan L, Zakzanis KK, Case D. Parsing schizophrenia with neurocognitive tests: evidence of stability and validity. *Brain Cogn*. 1997;35(2):207-224.
365. Russell AJ, Munro JC, Jones PB, Hemsley DR, Murray RM. Schizophrenia and the myth of intellectual decline. *Am J Psychiatry*. 1997;154(5):635-639.
366. Rosmark B, Osby U, Engelbrektson K, Nyman H. Stability of performance on neuropsychological tests in patients with schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 1999;249(6):299-304.
367. Friedman JI, Harvey PD, Coleman T, Moriarty PJ, Bowie C, Parrella M ve ark. Six-year follow-up study of cognitive and functional status across the lifespan in schizophrenia: a comparison with Alzheimer's disease and normal aging. *Am J Psychiatry*. 2001;158(9):1441-1448.
368. Gråwe RW, Levander S. Neuropsychological impairments in patients with schizophrenia: stability and prediction of outcome. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 2001;(408):60-64.
369. Heaton RK, Gladsjo JA, Palmer BW, Kuck J, Marcotte TD, Jeste DV. Stability and course of neuropsychological deficits in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 2001;58(1):24-32.

370. Bryson G, Greig T, Lysaker P, Bell M. Longitudinal Wisconsin card sorting performance in schizophrenia patients in rehabilitation. *Appl Neuropsychol*. 2002;9(4):203-239.
371. McGurk SR, Mueser KT, Harvey PD, LaPuglia R, Marder J. Cognitive and symptom predictors of work outcomes for clients with schizophrenia in supported employment. *Psychiatr Serv*. 2003;54(8):1129-1135.
372. Palmer BW, Bondi MW, Twamley EW, Thal L, Golshan S, Jeste DV. Are late-onset schizophrenia spectrum disorders neurodegenerative conditions? Annual rates of change on two dementia measures. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2003 Winter;15(1):45-52.
373. Addington J, Saeedi H, Addington D. The course of cognitive functioning in first episode psychosis: changes over time and impact on outcome. *Schizophr Res*. 2005;78(1):35-43.
374. Balanzá-Martínez V, Tabarés-Seisdedos R, Selva-Vera G, Martínez-Arán A, Torrent C, Salazar-Fraile J et al. Persistent cognitive dysfunctions in bipolar I disorder and schizophrenic patients: a 3-year follow-up study. *Psychother Psychosom*. 2005;74(2):113-119.
375. Kurtz MM, Seltzer JC, Ferrand JL, Wexler BE. Neurocognitive function in schizophrenia at a 10-year follow-up: a preliminary investigation. *CNS Spectr*. 2005;10(4):277-280.
376. Burdick KE, Goldberg JF, Harrow M, Faull RN, Malhotra AK. Neurocognition as a stable endophenotype in bipolar disorder and schizophrenia. *J Nerv Ment Dis*. 2006;194(4):255-260.
377. Albus M, Hubmann W, Mohr F, Hecht S, Hinterberger-Weber P, Seitz N et al. Neurocognitive functioning in patients with first-episode schizophrenia: results of a prospective 5-year follow-up study: Results of a prospective 5-year follow-up study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2006;256(7):442-451.
378. Laks J, Fontenelle LF, Chalita A, Mendlowicz MV. Absence of dementia in late-onset schizophrenia: a one year follow-up of a Brazilian case series. *Arq Neuropsiquiatr*. 2006;64(4):946-949.
379. Nayak Savla G, Moore DJ, Roesch SC, Heaton RK, Jeste DV, Palmer BW. An evaluation of longitudinal neurocognitive performance among middle-aged and older schizophrenia patients: use of mixed-model analyses. *Schizophr Res*. 2006;83(2-3):215-223.
380. Cervellione KL, Burdick KE, Cottone JG, Rhinewine JP, Kumra S. Neurocognitive deficits in adolescents with schizophrenia: longitudinal stability and predictive utility for short-term functional outcome. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2007;46(7):867-878.
381. Barnett JH, Croudace TJ, Jaycock S, Blackwell C, Hynes F, Sahakian BJ et al. Improvement and decline of cognitive function in schizophrenia over one year: a longitudinal investigation using latent growth modelling. *BMC Psychiatry*. 2007;7(1):16.

382. Frangou S, Hadjulis M, Vourdas A. The Maudsley early onset schizophrenia study: cognitive function over a 4-year follow-up period. *Schizophr Bull.* 2008;34(1):52-59.
383. Rodríguez-Sánchez JM, Pérez-Iglesias R, González-Blanch C, Pelayo-Terán JM, Mata I, Martínez O ve ark. 1-year follow-up study of cognitive function in first-episode non-affective psychosis. *Schizophr Res.* 2008;104(1-3):165-174.
384. Zipparo L, Whitford TJ, Redoblado Hodge MA, Lucas S, Farrow TFD, Brennan J ve ark. Investigating the neuropsychological and neuroanatomical changes that occur over the first 2-3 years of illness in patients with first-episode schizophrenia. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry.* 2008;32(2):531-538.
385. Leeson VC, Robbins TW, Matheson E, Hutton SB, Ron MA, Barnes TRE ve ark. Discrimination learning, reversal, and set-shifting in first-episode schizophrenia: stability over six years and specific associations with medication type and disorganization syndrome. *Biol Psychiatry.* 2009;66(6):586-593.
386. Bonner-Jackson A, Grossman LS, Harrow M, Rosen C. Neurocognition in schizophrenia: a 20-year multi-follow-up of the course of processing speed and stored knowledge. *Compr Psychiatry.* 2010;51(5):471-479.
387. de Mello Ayres A, Scazufca M, Menezes PR, Nakano EY, Regina ACB, Schaufelberger MS ve ark. Cognitive functioning in subjects with recent-onset psychosis from a low-middle-income environment: multiple-domain deficits and longitudinal evaluation. *Psychiatry Res.* 2010;179(2):157-164.
388. Leeson VC, Barnes TRE, Harrison M, Matheson E, Harrison I, Mutsatsa SH ve ark. The relationship between IQ, memory, executive function, and processing speed in recent-onset psychosis: 1-year stability and clinical outcome. *Schizophr Bull.* 2010;36(2):400-409.
389. Popolo R, Vinci G, Balbi A. Cognitive function, social functioning and quality of life in first-episode psychosis: A 1-year longitudinal study. *Int J Psychiatry Clin Pract.* 2010;14(1):33-40.
390. Zaytseva Y, Korsakova NK, Gurovich IY. Neurocognitive deficit changes in relation to the course of schizophrenia and schizophrenia spectrum disorders: 5-year follow-up study. *Psychiatr Danub.* 2010;22 Suppl 1:S149-151.
391. Liu KCM, Chan RCK, Chan KKS, Tang JYM, Chiu CPY, Lam MML ve ark. Executive function in first-episode schizophrenia: a three-year longitudinal study of an ecologically valid test. *Schizophr Res.* 2011;126(1-3):87-92.
392. Ekerholm M, Firsu Waltersson S, Fagerberg T, Söderman E, Terenius L, Agartz I ve ark. Neurocognitive function in long-term treated schizophrenia: a five-year follow-up study. *Psychiatry Res.* 2012;200(2-3):144-152.
393. Cobia DJ, Smith MJ, Wang L, Csernansky JG. Longitudinal progression of frontal and temporal lobe changes in schizophrenia. *Schizophr Res.* 2012;139(1-3):1-6.
394. Hui CL-M, Longenecker J, Wong GH-Y, Tang JY-M, Chang W-C, Chan SK-W ve ark. Longitudinal changes in semantic categorization performance after

- symptomatic remission from first-episode psychosis: a 3-year follow-up study. *Schizophr Res.* 2012;137(1-3):118-123.
395. Barder HE, Sundet K, Rund BR, Evensen J, Haahr U, Ten Velden Hegelstad W ve ark. Neurocognitive development in first episode psychosis 5 years follow-up: associations between illness severity and cognitive course. *Schizophr Res.* 2013a;149(1-3):63-69.
 396. Barder HE, Sundet K, Rund BR, Evensen J, Haahr U, Ten Velden Hegelstad W ve ark. Ten year neurocognitive trajectories in first-episode psychosis. *Front Hum Neurosci.* 2013b;7:643.
 397. Mirzakhani H, Singh F, Seeber K, Shafer KM, Cadenhead KS. A developmental look at the attentional system in the at risk and first episode of psychosis: age related changes in attention along the psychosis spectrum. *Cogn Neuropsychiatry.* 2013;18(1-2):26-43.
 398. Roalf DR, Gur RC, Almasy L, Richard J, Gallagher RS, Prasad K ve ark. Neurocognitive performance stability in a multiplex multigenerational study of schizophrenia. *Schizophr Bull.* 2013;39(5):1008-1017.
 399. Dickerson F, Schroeder J, Stallings C, Origoni A, Katsafanas E, Schwenfurther LAB ve ark. A longitudinal study of cognitive functioning in schizophrenia: clinical and biological predictors. *Schizophr Res.* 2014;156(2-3):248-253.
 400. Miles AA, Heinrichs RW, Ammari N, Hartman L, McDermid Vaz S, Muharib E. Stability and change in symptoms, cognition, and community outcome in schizophrenia. *Schizophr Res.* 2014;152(2-3):435-439.
 401. Veijola J, Guo JY, Moilanen JS, Jääskeläinen E, Miettunen J, Kyllönen M ve ark. Longitudinal changes in total brain volume in schizophrenia: relation to symptom severity, cognition and antipsychotic medication. *PLoS One.* 2014;9(7):e101689.
 402. Carrión RE, McLaughlin D, Auther AM, Olsen R, Correll CU, Cornblatt BA. The impact of psychosis on the course of cognition: a prospective, nested case-control study in individuals at clinical high-risk for psychosis. *Psychol Med.* 2015;45(15):3341-3354.
 403. Cheung EFC, Lui SSY, Wang Y, Yang T-X, Shum DHK, Chan RCK. Time-based but not event-based prospective memory remains impaired one year after the onset of schizophrenia: A prospective study. *Schizophr Res.* 2015;169(1-3):147-152.
 404. Gutiérrez-Galve L, Chu EM, Leeson VC, Price G, Barnes TRE, Joyce EM ve ark. A longitudinal study of cortical changes and their cognitive correlates in patients followed up after first-episode psychosis. *Psychol Med.* 2015;45(1):205-216.
 405. Haatveit B, Vaskinn A, Sundet KS, Jensen J, Andreassen OA, Melle I ve ark. Stability of executive functions in first episode psychosis: One year follow up study. *Psychiatry Res.* 2015;228(3):475-481.
 406. Kenney J, Anderson-Schmidt H, Scanlon C, Arndt S, Scherz E, McInerney S ve ark. Cognitive course in first-episode psychosis and clinical correlates: A 4

- year longitudinal study using the MATRICS Consensus Cognitive Battery. *Schizophr Res.* 2015;169(1-3):101-108.
- 407.Rannikko I, Haapea M, Miettunen J, Vejjola J, Murray GK, Barnett JH ve ark. Changes in verbal learning and memory in schizophrenia and non-psychotic controls in midlife: A nine-year follow-up in the Northern Finland Birth Cohort study 1966. *Psychiatry Res.* 2015;228(3):671-619.
- 408.Sánchez-Torres AM, PEPs group, Moreno-Izco L, Lorente-Omeñaca R, Cabrera B, Lobo A ve ark. Individual trajectories of cognitive performance in first episode psychosis: a 2-year follow-up study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2018; 268(7): 699-711.
- 409.Zhou F-C, Wang C-Y, Ungvari GS, Ng CH, Zhou Y, Zhang L ve ark. Longitudinal changes in prospective memory and their clinical correlates at 1-year follow-up in first-episode schizophrenia. *PLoS One.* 2017;12(2):e0172114.
- 410.Buonocore M, Spangaro M, Bechi M, Baraldi MA, Cocchi F, Guglielmino C ve ark. Integrated cognitive remediation and standard rehabilitation therapy in patients of schizophrenia: persistence after 5 years. *Schizophr Res.* 2018;192:335-339.
- 411.Horan WP, Green MF, DeGroot M, Fiske A, Hellemann G, Kee K ve ark. Social cognition in schizophrenia, Part 2: 12-month stability and prediction of functional outcome in first-episode patients. *Schizophr Bull.* 2012;38(4):865-872.
- 412.Sullivan S, Lewis G, Mohr C, Herzig D, Corcoran R, Drake R ve ark. The longitudinal association between social functioning and theory of mind in first-episode psychosis. *Cogn Neuropsychiatry.* 2014;19(1):58-80.
- 413.Ayesa-Arriola R, Setién-Suero E, Neergaard KD, Ferro A, Fatjó-Vilas M, Ríos-Lago M ve ark. Evidence for trait related theory of mind impairment in first episode psychosis patients and its relationship with processing speed: A 3 year follow-up study. *Front Psychol.* 2016;7:592.
- 414.Valaparla VL, Nehra R, Mehta UM, Thirthalli J, Grover S. Social cognition of patients with schizophrenia across the phases of illness - A longitudinal study. *Schizophr Res.* 2017;190:150-159.
- 415.Ho KKY, Lui SSY, Wang Y, Yeung HKH, Wong PTY, Cheung EFC ve ark. Theory of mind performances in first-episode schizophrenia patients: An 18-month follow-up study. *Psychiatry Res.* 2018;261:357-360.
- 416.Kelemen O, Mátyáássy A, Kéri S. Improvement of theory of mind in schizophrenia: A 15-year follow-up study. *Psych.* 2019;1(1):420-428.
- 417.Kurebayashi Y, Otaki J. Neurocognitive functions in patients with remitted and nonremitted schizophrenia: A cross-sectional study. *Perspect Psychiatr Care.* 2018;54(1):25-30.
- 418.Johansson M, Hjärthag F, Helldin L. Cognitive markers related to long-term remission status in Schizophrenia Spectrum Disorders. *Psychiatry Res.* 2020;289:113035.

419. Bowie CR, Leung WW, Reichenberg A, McClure MM, Patterson TL, Heaton RK et al. Predicting schizophrenia patients' real-world behavior with specific neuropsychological and functional capacity measures. *Biol Psychiatry*. 2008;63(5):505-511.
420. Øie M, Sundet K, Ueland T. Neurocognition and functional outcome in early-onset schizophrenia and attention-deficit/hyperactivity disorder: a 13-year follow-up. *Neuropsychology*. 2011;25(1):25-35.
421. Helldin L, Kane JM, Hjärthag F, Norlander T. The importance of cross-sectional remission in schizophrenia for long-term outcome: a clinical prospective study. *Schizophr Res*. 2009;115(1):67-73.
422. Rajji TK, Miranda D, Mulsant BH. Cognition, function, and disability in patients with schizophrenia: a review of longitudinal studies. *Can J Psychiatry*. 2014;59(1):13-17.
423. Hori H, Yoshimura R, Katsuki A, Sugita A-I, Atake K, Nakamura J. Switching to antipsychotic monotherapy can improve attention and processing speed, and social activity in chronic schizophrenia patients. *J Psychiatr Res*. 2013;47(12):1843-1848.
424. Hulkko A. The association of lifetime antipsychotic and other psychiatric medications with cognition in schizophrenia. The Northern Finland Birth Cohort 1966 Study [doctoral theses]. Oulu: University of Oulu; 2017.
425. Knowles EEM, David AS, Reichenberg A. Processing speed deficits in schizophrenia: reexamining the evidence. *Am J Psychiatry*. 2010;167(7):828-835.
426. Leung A, Chue P. Sex differences in schizophrenia, a review of the literature. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 2000;401:3-38.
427. Roy MA, Maziade M, Labbé A, Mérette C. Male gender is associated with deficit schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophr Res*. 2001;47(2-3):141-147.
428. Abel KM, Drake R, Goldstein JM. Sex differences in schizophrenia. *Int Rev Psychiatry*. 2010;22(5):417-428.
429. Falkenburg J, Tracy DK. Sex and schizophrenia: a review of gender differences. *Psychosis*. 2014;6(1):61-69.
430. Mendrek A, Mancini-Marie A. Sex/gender differences in the brain and cognition in schizophrenia. *Neurosci Biobehav Rev*. 2016;67:57-78.
431. Li R, Ma X, Wang G, Yang J, Wang C. Why sex differences in schizophrenia? *J Transl Neurosci (Beijing)*. 2016;1(1):37-42.
432. Ochoa S, Usall J, Cobo J, Labad X, Kulkarni J. Gender differences in schizophrenia and first-episode psychosis: a comprehensive literature review. *Schizophr Res Treatment*. 2012;2012:916198.
433. Swanson CL Jr, Gur RC, Bilker W, Petty RG, Gur RE. Premorbid educational attainment in schizophrenia: association with symptoms, functioning, and neurobehavioral measures. *Biol Psychiatry*. 1998;44(8):739-747.

434. Tuulio-Henriksson A, Partonen T, Suvisaari J, Haukka J, Lönnqvist J. Age at onset and cognitive functioning in schizophrenia. *Br J Psychiatry*. 2004;185(3):215-219.
435. Stirling JD, Hellewell JS, Hewitt J. Verbal memory impairment in schizophrenia: no sparing of short-term recall. *Schizophr Res*. 1997;25(2):85-95.
436. Basso MR, Nasrallah HA, Olson SC, Bornstein RA. Neuropsychological correlates of negative, disorganized and psychotic symptoms in schizophrenia. *Schizophr Res*. 1998;31(2-3):99-111.
437. O'Leary DS, Flaum M, Kesler ML, Flashman LA, Arndt S, Andreasen NC. Cognitive correlates of the negative, disorganized, and psychotic symptom dimensions of schizophrenia. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2000 Winter;12(1):4-15.
438. Heydebrand G, Weiser M, Rabinowitz J, Hoff AL, DeLisi LE, Csernansky JG. Correlates of cognitive deficits in first episode schizophrenia. *Schizophr Res*. 2004;68(1):1-9.
439. Milev P, Ho B-C, Arndt S, Andreasen NC. Predictive values of neurocognition and negative symptoms on functional outcome in schizophrenia: a longitudinal first-episode study with 7-year follow-up. *Am J Psychiatry*. 2005;162(3):495-506.
440. Bora E. Neurodevelopmental origin of cognitive impairment in schizophrenia. *Psychol Med*. 2015;45(1):1-9.
441. Grossman LS, Harrow M, Rosen C, Faull R, Strauss GP. Sex differences in schizophrenia and other psychotic disorders: a 20-year longitudinal study of psychosis and recovery. *Compr Psychiatry*. 2008;49(6):523-529.
442. Juola P, Miettunen J, Veijola J, Isohanni M, Jääskeläinen E. Predictors of short – and long-term clinical outcome in schizophrenic psychosis – the Northern Finland 1966 Birth Cohort study. *Eur Psychiatry*. 2013;28(5):263-268.
443. da Silva TL, Ravindran AV. Contribution of sex hormones to gender differences in schizophrenia: A review. *Asian J Psychiatr*. 2015;18:2-14.
444. Ferro A, Roiz-Santíañez R, Ortíz-García de la Foz V, Tordesillas-Gutiérrez D, Ayasa-Arriola R, de La Fuente-González N ve ark. A cross-sectional and longitudinal structural magnetic resonance imaging study of the post-central gyrus in first-episode schizophrenia patients. *Psychiatry Res*. 2015;231(1):42-49.
445. Simon MD AE, Giacomini V, Ferrero F, Mohr S. Is executive function associated with symptom severity in schizophrenia? *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2003;253(4):216-218.
446. Braff DL, Heaton R, Kuck J, Cullum M, Moranville J, Grant I ve ark. The generalized pattern of neuropsychological deficits in outpatients with chronic schizophrenia with heterogeneous Wisconsin Card Sorting Test results. *Arch Gen Psychiatry*. 1991;48(10):891-898.

447. Zakzanis KK. Neuropsychological correlates of positive vs. negative schizophrenic symptomatology. *Schizophr Res.* 1998;29(3):227-233.
448. Galaverna FS, Morra CA, Bueno AM. Verbal fluency in chronic schizophrenia and severity of psychotic symptoms: consideration of their relationship with errors in the tasks. *Eur J Psychiatry.* 2014;28(3):154-164.
449. Ellenbroek BA, Karl T. Genetic rat models for schizophrenia. Pletnikov MV, Waddington JL. *Handbook of Behavioral Neuroscience.* Amsterdam: Elsevier; 2016. p. 303-324.
450. van der Gaag M, Cuijpers A, Hoffman T, Remijsen M, Hijman R, de Haan L ve ark. The five-factor model of the Positive and Negative Syndrome Scale I: confirmatory factor analysis fails to confirm 25 published five-factor solutions. *Schizophr Res.* 2006b;85(1-3):273-279.
451. Cassetta BD, Menon M, Carrion PB, Pearce H, DeGraaf A, Leonova O ve ark. Preliminary examination of the validity of the NIH toolbox cognition battery in treatment-resistant psychosis. *Clin Neuropsychol.* 2020;34(5):981-1003.
452. Barder HE, Sundet K, Rund BR, Evensen J, Haahr U, ten Velden Hegelstad W ve ark. 10 year course of IQ in first-episode psychosis: relationship between duration of psychosis and long-term intellectual trajectories. *Psychiatry Res.* 2015;225(3):515-521.
453. Keefe RSE, Seidman LJ, Christensen BK, Hamer RM, Sharma T, Sitskoorn MM ve ark. Long-term neurocognitive effects of olanzapine or low-dose haloperidol in first-episode psychosis. *Biol Psychiatry.* 2006;59(2):97-105.
454. Bora E, Murray RM. Meta-analysis of cognitive deficits in ultra-high risk to psychosis and first-episode psychosis: do the cognitive deficits progress over, or after, the onset of psychosis? *Schizophr Bull.* 2014;40(4):744-755.
455. Berman I, Viegner B, Merson A, Allan E, Pappas D, Green AI. Differential relationships between positive and negative symptoms and neuropsychological deficits in schizophrenia. *Schizophr Res.* 1997;25(1):1-10.
456. Stolar N, Berenbaum H, Banich MT, Barch D. Neuropsychological correlates of alogia and affective flattening in schizophrenia. *Biol Psychiatry.* 1994;35(3):164-172.
457. Keilp JG, Sweeney JA, Jacobsen P, Solomon C, St. Louis L, Deck M ve ark. Cognitive impairment in schizophrenia: Specific relations to ventricular size and negative symptomatology. *Biol Psychiatry.* 1988;24(1):47-55.
458. Schuepbach D, Hill SK, Sanders RD, Hell D, Keshavan MS, Sweeney JA. Early treatment-induced improvement of negative symptoms predicts cognitive functioning in treatment-naïve first episode schizophrenia: a 2-year followup. *Schizophr Bull.* 2004;30(4):837-848.
459. Sifneos PE. The prevalence of “alexithymic” characteristics in psychosomatic patients. *Psychother Psychosom.* 1973;22(2):255-262.
460. Karakaş, S. Prof. Dr. Sirel Karakaş Psikoloji Sözlüğü: Bilgisayar Programı ve Veritabanı (sürüm:5.1.0/2021) [İnternet]. 2021 [Erişim Tarihi 07 Temmuz 2021]. Erişim adresi: <https://www.psikolojisozlugu.com/alexithymia-aleksitimi>

- 461.Fogley R, Warman D, Lysaker PH. Alexithymia in schizophrenia: associations with neurocognition and emotional distress. *Psychiatry Res.* 2014;218(1-2):1-6.
- 462.Greig TC, Bryson GJ, Bell MD. Theory of mind performance in schizophrenia: diagnostic, symptom, and neuropsychological correlates. *J Nerv Ment Dis.* 2004;192(1):12-18.
- 463.Bora E, Şehitoğlu G, Aslıer M, Atabay I, Veznedaroğlu B. Theory of mind and unawareness of illness in schizophrenia: is poor insight a mentalizing deficit?: Is poor insight a mentalizing deficit? *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2007;257(2):104-111.
- 464.Brüne M, Abdel-Hamid M, Lehmkämpfer C, Sonntag C. Mental state attribution, neurocognitive functioning, and psychopathology: what predicts poor social competence in schizophrenia best? *Schizophr Res.* 2007;92(1-3):151-159.
- 465.Bora E, Eryavuz A, Kayahan B, Sungu G, Veznedaroğlu B. Social functioning, theory of mind and neurocognition in outpatients with schizophrenia; mental state decoding may be a better predictor of social functioning than mental state reasoning. *Psychiatry Res.* 2006;145(2-3):95-103.
- 466.Ladegaard N, Larsen ER, Videbech P, Lysaker PH. Higher-order social cognition in first-episode major depression. *Psychiatry Res.* 2014;216(1):37-43.
- 467.van der Meer L, van't Wout M, Aleman A. Emotion regulation strategies in patients with schizophrenia. *Psychiatry Res.* 2009;170(2-3):108-113.
- 468.Henry JD, Bailey PE, von Hippel C, Rendell PG, Lane A. Alexithymia in schizophrenia. *J Clin Exp Neuropsychol.* 2010;32(8):890-897.
- 469.Lysaker PH, Gumley A, Brüne M, Vanheule S, Buck KD, Dimaggio G. Deficits in the ability to recognize one's own affects and those of others: associations with neurocognition, symptoms and sexual trauma among persons with schizophrenia spectrum disorders. *Conscious Cogn.* 2011;20(4):1183-1192.
- 470.Leucht S, Kane JM, Kissling W, Hamann J, Etschel E, Engel RR. What does the PANSS mean? *Schizophr Res.* 2005;79(2-3):231-238.

8. EKLER

EK-1: ÇALIŞMA 1- BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR FORMU

BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR FORMU (Hastalar için)

Şizofreni; düşünce, algı, duygu, hareket ve davranış bozukluklarına yol açabilecek ruhsal bir bozukluktur. Şizofreninin toplumda yaşam boyu görülme sıklığı yaklaşık % 1'dir. Şizofreni hastalarında bilişsel işlev bozuklukları sık olarak gözlenmektedir. Bu bilişsel bozuklukların nedenleri henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Bazı genetik etmenlerin bilişsel işlev bozukluklarında rol alabileceği düşünülmektedir. Son yıllarda, BDNF (Beyinden köken alan nörotrofik faktör) ve GDNF (Gliadan köken alan nörotrofik faktör) genlerinin, şizofreni hastalarındaki bilişsel işlev bozukluklarıyla ilişkisi sıklıkla araştırılmaya başlanmıştır. Bu araştırmada, bu genlerin şizofrenideki bilişsel bozulmayla ilişkisinin olup olmadığının açığa kavuşturulması amaçlanmaktadır.

Bu araştırmaya şizofreni tanısı almış 150 hasta ile 150 sağlıklı gönüllü alınacaktır. Hasta grubu ile benzer yaş, cinsiyet ve eğitim düzeyinde; herhangi psikiyatrik bir hastalığı olmayan sağlıklı gönüllüler kontrol grubunu oluşturacaktır.

Bu çalışmada size sözel öğrenme ve bellek, sözel akıcılık, yönetici işlevler ve dikkati ölçmeye yönelik nöropsikolojik testlerden: Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi, Kontrollü Kelime Çağrışım Testi, Wisconsin Kart Eşleme Testi, Stroop Testi, İşitsel Üçlü Sessiz Harf Sıralaması, WAIS-R Blok Desen alt testi ve Sayı Dizisi alt testi uygulanacaktır. Bu testler yaklaşık olarak 2 saat sürecektir. Bu testlerden alınacak skorların, GDNF/BDNF genleriyle ilişkisini araştırabilmek üzere, sizden tüple 5 cc kan alınacaktır. Kan örnekleri dizi analizi ve polimeraz zincir reaksiyonu yöntemleri ile incelenecek ve GDNF/BDNF genlerinde herhangi bir polimorfizm olup olmadığı araştırılacaktır. Analiz sonrası kanlar imha edilecektir. Bu çalışmada size herhangi bir ilaç verilmeyecek ve görmekte olduğunuz tedavi değiştirilmeyecektir. Bu işlemin kan alınması dışında sizin üzerinizde hiçbir etkisi olmayacaktır. Kan alınması sırasında en sık görülen yan etkiler, kolunuzda iğne yerinde ağrı ve morarmadır.

Yapılan çalışma şu anda size veya ailenize bir tanı hizmeti vermeyebilir, ancak uzun vadede hastalığınızla ilgili elde edilebilecek sonuçlar etkilenmiş kişi ve ailelere yeni tedavi yöntemleri ve koruyucu önlemlerin geliştirilmesi amaçlı yarar sağlayabilecektir. Bu çalışmada yer aldığınız süre içerisinde kayıtlarınızın yanı sıra ilişkili sağlık kayıtlarınız kesinlikle gizli kalacaktır. Bununla birlikte kayıtlarınız kurumun

yerel etik kurul komitesine ve Sağlık Bakanlığına açık olacaktır. Hassas olabileceğiniz kişisel bilgileriniz yalnızca araştırma amacıyla toplanacak ve işlenecektir. Bu araştırmanın sonuçları yalnızca bilimsel amaçlarla kullanılacak, herhangi bir yayın ve raporda kullanılırken bu yayında isminiz kullanılmayacak ve veriler izlenerek size ulaşılamayacaktır. Araştırma sonuçlarının bunun dışında başka bir amaç için kullanılması kesinlikle söz konusu değildir. Bu çalışma sırasında uygulanacak testlerin ve araştırma ile ilgili gerçekleştirilecek diğer işlemlerin masrafları size veya güvencesi altında bulunduğunuz resmi ya da özel hiçbir kurum veya kuruluşa ödetilmeyecektir.

Bu çalışmanın tümüne ya da bir kısmına katılmayı reddetme ya da araştırma başladıktan sonra devam etmeme hakkına sahipsiniz. Bu çalışmaya katılmanız veya başladıktan sonra herhangi bir safhasında ayrılmanız daha sonraki tıbbi bakımınızı etkilemeyecektir. Araştırmacı da gönüllünün kendi rızasına bakmadan, gereklilik ortaya çıkarsa olguyu araştırma dışı bırakabilir.

Hastanın beyanı:

..... tarafından “*GDNF/BDNF Gen Polimorfizmleri ve Şizofrenideki Bilişsel Bozulma İle İlişkisi*” isimli bir araştırmanın yapılacağı bana belirtildi. Araştırmanın amacı ve uygulanma biçimi ile verdiğim bilgiler ile ilgili gizliliğin sağlanacağı konusunda yeterli açıklama yapıldı. Araştırma sırasında temas kuracağım telefon numarası verildi. İstediğim zaman kendisiyle temasa geçebilirim. İstediğim zaman araştırmadan çekilebileceğimi biliyorum. Araştırmaya katılmamam veya katılıp daha sonra araştırmadan çekilmem durumunda tedavi ve tetkiklerimin bundan etkilenmeyeceği belirtildi. Bu araştırmaya baskı ve zorlama olmaksızın kendi gönüllü olurumla katılmayı kabul ediyorum.

Hastanın:

Adı:..... Soyadı:..... Tarih:

İmza:

Telefon:

Adres:

Hastanın Veli/Vasinin:

Adı:..... Soyadı:..... Tarih:

İmza:

Telefon:

Adres:

**Olur Alma İşlemine Başından Sonuna Kadar Tanıklık Eden Kuruluş
Görevlisinin**

Adı:..... Soyadı:..... Tarih:

Görevi:

İmza:

Araştırma Yapan Araştırmacının

Adı:..... Soyadı:.....

Tel:.....

Tarih:....../....../.....

BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR FORMU (Sağlıklı Gönüllüler için)

Şizofreni; düşünce, algı, duygu, hareket ve davranış bozukluklarına yol açabilecek ruhsal bir bozukluktur. Şizofreninin toplumda yaşam boyu görülme sıklığı yaklaşık % 1'dir. Şizofreni hastalarında bilişsel işlev bozuklukları sık olarak gözlenmektedir. Bu bilişsel bozuklukların nedenleri henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Bazı genetik etmenlerin bilişsel işlev bozukluklarında rol alabileceği düşünülmektedir. Son yıllarda, BDNF (Beyinden köken alan nörotrofik faktör) ve GDNF (Gliadan köken alan nörotrofik faktör) genlerinin, şizofreni hastalarındaki bilişsel işlev bozukluklarıyla ilişkisi sıklıkla araştırılmaya başlanmıştır. Bu araştırmada, bu genlerin şizofrenideki bilişsel bozulmayla ilişkisinin olup olmadığının açığa kavuşturulması amaçlanmaktadır.

Bu araştırmaya şizofreni tanısı almış 150 hasta ile 150 sağlıklı gönüllü alınacaktır. Hasta grubu ile benzer yaş, cinsiyet ve eğitim düzeyinde; herhangi psikiyatrik bir hastalığı olmayan sağlıklı gönüllüler kontrol grubunu oluşturacaktır.

Bu çalışmada size sözel öğrenme ve bellek, sözel akıcılık, yönetici işlevler ve dikkati ölçmeye yönelik nöropsikolojik testlerden: Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi, Kontrollü Kelime Çağrışım Testi, Wisconsin Kart Eşleme Testi, Stroop Testi, İşitsel Üçlü Sessiz Harf Sıralaması, WAIS-R Blok Desen alt testi ve Sayı Dizisi alt testi uygulanacaktır. Bu testler yaklaşık olarak 2 saat sürecektir. Bu testlerden alınacak skorların, GDNF/BDNF genleriyle ilişkisini araştırabilmek üzere, sizden tüple 5 cc kan alınacaktır. Kan örnekleri dizi analizi ve polimeraz zincir reaksiyonu yöntemleri ile incelenecek ve GDNF/BDNF genlerinde herhangi bir polimorfizm olup olmadığı araştırılacaktır. Analiz sonrası kanlar imha edilecektir. Bu çalışmada size herhangi bir ilaç verilmeyecektir. Bu işlemin kan alınması dışında sizin üzerinizde hiçbir etkisi olmayacaktır. Kan alınması sırasında en sık görülen yan etkiler, kolunuzda iğne yerinde ağrı ve morarmadır.

Yapılan çalışma şu anda size veya ailenize bir tanı hizmeti vermeyebilir, ancak uzun vadede hastalığınızla ilgili elde edilebilecek sonuçlar etkilenmiş kişi ve ailelere yeni tedavi yöntemleri ve koruyucu önlemlerin geliştirilmesi amaçlı yarar sağlayabilecektir. Bu çalışmada yer aldığınız süre içerisinde kayıtlarınızın yanı sıra ilişkili sağlık kayıtlarınız kesinlikle gizli kalacaktır. Bununla birlikte kayıtlarınız kurumun yerel etik kurul komitesine ve Sağlık Bakanlığına açık olacaktır. Hassas olabileceğiniz kişisel bilgileriniz yalnızca araştırma amacıyla toplanacak ve işlenecektir. Bu araştırmamanın sonuçları yalnızca bilimsel amaçlarla kullanılacak, herhangi bir yayın ve raporda kullanılırken bu yayında isminiz kullanılmayacak ve veriler izlenerek size

ulaşılamayacaktır. Araştırma sonuçlarının bunun dışında başka bir amaç için kullanılması kesinlikle söz konusu değildir. Bu çalışma sırasında uygulanacak testlerin ve araştırma ile ilgili gerçekleştirilecek diğer işlemlerin masrafları size veya güvencesi altında bulunduğunuz resmi ya da özel hiçbir kurum veya kuruluşa ödetilmeyecektir.

Bu çalışmanın tümüne ya da bir kısmına katılmayı reddetme ya da araştırma başladıktan sonra devam etmeme hakkına sahipsiniz. Bu çalışmaya katılmanız veya başladıktan sonra herhangi bir safhasında ayrılmanız daha sonraki tıbbi bakımınızı etkilemeyecektir. Araştırmacı da gönüllünün kendi rızasına bakmadan, gereklilik ortaya çıkarsa olguyu araştırma dışı bırakabilir.

Gönüllünün beyanı:

..... tarafından “*GDNF/BDNF Gen Polimorfizmleri ve Şizofrenideki Bilişsel Bozulma İle İlişkisi*” isimli bir araştırmanın yapılacağı bana belirtildi. Araştırmanın amacı ve uygulanma biçimi ile verdiğim bilgiler ile ilgili gizliliğin sağlanacağı konusunda yeterli açıklama yapıldı. Araştırma sırasında temas kuracağım telefon numarası verildi. İstediğim zaman kendisiyle temasa geçebilirim. İstediğim zaman araştırmadan çekilebileceğimi biliyorum. Araştırmaya katılmamam veya katılıp daha sonra araştırmadan çekilmem durumunda tedavi ve tetkiklerimin bundan etkilenmeyeceği belirtildi. Bu araştırmaya baskı ve zorlama olmaksızın kendi gönüllü olurumla katılmayı kabul ediyorum.

Gönüllünün:

Adı:..... Soyadı:..... Tarih:

İmza:

Telefon:

Adres:

Gönüllünün Veli/Vasinin: (Velayet veya vesayet altında bulunanlar için)

Adı:..... Soyadı:..... Tarih:

İmza:

Telefon:

Adres:

Olur Alma İşlemine Başından Sonuna Kadar Tanıklık Eden Kuruluş Görevlisinin

Adı:..... Soyadı:..... Tarih:

Görevi:

İmza:

Araştırma Yapan Araştırmacının

Adı:..... Soyadı:.....

Tel:.....

Tarih:....../....../.....

EK-2: ŞİZOFRENİ POLİKLİNİK ÇALIŞMA FORMU

ŞİZOFRENİ GENETİK ÇALIŞMA FORMU

AD SOYAD:

DOSYA NO:

CİNSİYET: 1. Erkek () 2. Kadın ()

TARİH:

DOĞUM TARİHİ:

DEĞERLENDİREN:

ADRES:

TELEFON1:

YAKINININ ADRES VE TELEFONU:

TELEFON2:

NE KADAR SÜREDİR YAŞADIĞI ŞEHİRDE:

GÖÇ : 1. var () 2. yok () var ise; GÖÇ SAYISI: NE ZAMAN GÖÇ : NEREDEN GÖÇ :

EL DOMİNANSI: 1. sağ () 2 sol () 3. mikst ()

MEDENİ DURUM:1- Evli () 2- Bekar () 3- Boşanmış () 4. Dul ()

MESLEK:

ÇALIŞABİLME: Son 6 aydır 1. çalışıyor () 2. çalışmıyor ()

ÖĞRENİM DURUMU:1- Okur yazar değil () 2- İlköğretim () 3- Lise () 4- Yüksekokul ()

Toplam eğitim yılı:.....yıl

KİMLER İLE YAŞIYOR : 1- Anne ()
2- Baba ()
3- Kardeş ()
4- Aile ()
5- Eş ()
6- Çocuklar ()
7- Yalnız ()
8- Diğer ()

HASTALIK BAŞLANGIÇ TARİHİ:

TEDAVİYE BAŞLAMAK İÇİN GEÇEN SÜRE: ay

(İlk belirtilerin başlangıcından ilk ilacı alana dek geçen süre)

AİLESEL ÖZELLİK: 1. derece akrabalarda şizofreni : 1.var () 2. yok ()

1. derece akrabalarda diğer psikotik bozukluklar: 1. var () 2. yok () (hangi bozukluk olduğunu yazınız)

2. derece akrabalarda şizofreni/diğer psikotik bozukluklar : 1- Var () 2- Yok ()
(hangi bozukluk olduğunu belirtiniz)

ÇOCUKLUK TRAVMASI:

Cinsel taciz öyküsü:

Fiziksel taciz öyküsü:

Yaşam Olayı: (Ölüm, Hst, Boşanma vb) Var () Yok ()

VAR ise tanımlayınız: Yaş:

Doğum komplikasyonu: 1 .var () 2 .yok () var ise açıklama:(.....)

Motor mental gelişim geriliği öyküsü: 1.var () 2 .yok () var ise açıklama:(.....)

TANI:1. Şizofreni: 1.Paranoid () 2.Dezorganize () 3. Katotonik () 4.Rezidüel ()

5. Ayırt edilmemiş () 6.Basit ()

HASTANE YATIŞ SAYISI: ()

ADLİ ÖYKÜ: 1.Var () 2.yok: ()

SUİSİD: 1.Var () 2.Yok () sayısı ()

OBSESYON/KOMPULSİYON: 1.Var () 2.Yok ()

PANİK ATAĞ: 1.Var () 2.yok ()

PANİK BOZUKLUK (DSM-IV) TANISI: 1.Var () 2.Yok ()

ALIŞKANLIKLAR: Sigara:.....paket / gün yıl

Alkol: 1. Abuse () 2. bağımlılık () 3. yok (..)

Esrar: 1.Var () 2.Yok () Diğer:

Fiziksel Hastalık Öyküsü

DAHA ÖNCE KULLANILAN İLAÇLAR VE YANIT: (hastalığın başından itibaren, kullanılan ilaçları dozları ve süreleri ile birlikte yazınız.

	DOZ	SÜRE		DOZ	SÜRE
1			10		
2			11		
3			12		
4			13		
5			14		
6			15		
7			16		
8			17		
9			18		

Daha Önceki Yıllarda EKT (zamanını kaydedin): 1. var () 2.yok ()

Tedaviye Direnç: 1.var () 2.yok () (En az 2 farklı gruptan 400-600 mg/gün klorpromazin eşdeğer dozlarında antipsikotik, en az 6 haftalık tedaviye rağmen yanıt alınamaması)

Kg:

Boy:

BMI:

TEDAVİ FORMU (son 1 ay)

Son 1 ayda yatış: 1.Var () 2.Yok ()

EKT 1.Var () 2.Yok ()

EK-3: POZİTİF VE NEGATİF SENDROM ÖLÇEĞİ (PANSS)

Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği İçin Yapılandırılmış Klinik Görüşme

SCI-PANSS

L. A. Opler, M.D., Ph.D. S. R. Kay, Ph.D. J. P. Lindenmayer, M.D. A. Fiszbein, M.D.

Çeviren: Dr. A. E. Anil Yagcioglu, Dr. A. Ertugrul, Dr. K. Basar, Dr. Y. Ayhan, Dr. S. Ulusoy

Hasta adı veya Kimlik Numarası: _____

Görüşme Tarihi: _____ / _____ / _____

“Konuşmanın akıcı ve kendiliğinden olmaması” (N6), “İlişki kurmada güçlük” (N3) ve “Kavramsal dağınıklık” (P2) ile ilgili veriler

Merhaba, ben Önümüzdeki 30-40 dakikayı sizinle ve sizin burada bulunma sebeplerinizle ilgili konuşarak geçireceğiz. Belki bana biraz kendiniz ve geçmişiniz ile ilgili bazı bilgiler vererek başlayabilirsiniz

(Görüşmeciye not : Aşağıda sıralanan özgül sorulara geçmeden önce iyi bir ilişki kurabilmek için hastaya en az 5 dakikalık yönlendirici olmadığınız bir konuşma süresi tanıyın)

“Bunaltı” (G2) ile ilgili veriler

Geçen haftadan beri kendinizi kaygılı veya gergin hissettiniz mi? _____

HAYIR ISE: Genel olarak sakin ve rahat olduğunuzu söyleyebilir misiniz? _____

EVET ISE: Gergin (endişeli, huzursuz, rahatsız) hissetmenize neden olan nedir? _____

Tam olarak ne kadar gergin (kaygılı vs.) hissetmektesiniz? _____

Zaman zaman titrediğinizi ya da kalbinizin hızlı attığını hissettiğiniz oluyor mu? _____

Paniğe kapıldığınız oluyor mu? _____

Uykunuz, iştahınız ya da etkinliklere katılımınız etkileniyor mu? _____

“Sanrılar (Genel)” (P1) ve “Olağandışı düşünce içeriği”(G9) ile ilgili veriler

- Sizin için işler yolunda gidiyor mu? _____

- Son zamanlarda sizi rahatsız eden herhangi bir şey oldu mu? _____

- Yaşam ve yaşamın amacı ile ilgili bazı düşüncelerinizden bahsedebilir misiniz? _____

- Belli bir hayat felsefeniz var mı? (özel kurallar, öğretiler veya dini inanışlar)? _____

Bazıları Şeytana inandıklarından bahsedebilirler; siz ne düşünüyorsunuz? _____

- Diğer insanların akıllarını okuyabiliyor musunuz? _____

EVET İSE: Nasıl oluyor bu? _____

Diğer insanlar sizin aklınızı okuyabiliyor mu? _____

EVET İSE: Bunu nasıl yapabilirler? _____

Birisinin aklınızdan geçenleri okumak istemesi için herhangi bir sebep var mı? _____

Düşüncelerinizin kontrolü kimin elinde? _____

“Şüphencilik/Kötülük Görme” (P6) ve “Zayıf dürtü kontrolü” (G14) ile ilgili veriler

Bu günlerde vaktinizi nasıl geçiriyorsunuz? _____

Yalnız olmayı tercih ediyor musunuz? _____

Başkalarıyla etkinliklere katılıyor musunuz? _____

HAYIR İSE: Neden? ... İnsanlardan korkuyor ya da onlardan hoşlanmıyor musunuz? _____

EVET İSE: Açıklayabilir misiniz? _____

EVET İSE: Bundan bahsedebilir misiniz? _____

Çok arkadaşınız var mı?

HAYIR İSE: Peki birkaç tane? _____

HAYIR İSE: Hiç mi? Neden? _____

EVET İSE: Neden sadece birkaç tane arkadaşınız var? _____

EVET İSE: Yakın arkadaşınız var mı? _____

HAYIR İSE: Neden yok? _____

Çoğu insana güvenebileceğinizi hissediyor musunuz? _____

HAYIR İSE: Neden güvenmiyorsunuz? _____

Özellikle güvenmediğiniz insanlar var mı? _____

EVET İSE: Kim bunlar? _____

İnsanlara (ya da adı verilen kişinin adını söyleyin) neden güvenmiyorsunuz? _____

Yanıt “BİLMİYORUM” ya da “SÖYLEMEK İSTEMİYORUM”sa: Güvenmemek için iyi bir sebebiniz var mı? _____

.....’nın size yaptığı bir şey var mı? _____

Belki size şimdi bir şey yapabilir mi? _____

EVET İSE: Bana açıklayabilir misiniz? _____

Başkalarıyla iyi geçinir misiniz? _____

HAYIR ISE: Sorun nedir? _____

Çabuk öfkelenir misiniz? _____

Kavgalara karıştığınız olur mu? _____

EVET ISE: Bu kavgalar nasıl başlar? _____

Bana bu kavgalardan bahsedin. _____

Bu ne sıklıkla olur?

Bazen kontrolünüzü kaybeder misiniz? _____

İnsanların çoğunu seviyor musunuz? _____

HAYIR ISE: Neden sevmiyorsunuz? _____

Acaba sizi sevmeyen bazı kişiler var mıdır? _____

EVET ISE: Hangi sebeple? _____

Başkaları arkanızdan sizinle ilgili konuşuyor mu? _____

EVET ISE: Sizin hakkınızda ne diyorlar? _____

Neden? _____

Birileri sizinle ilgili casusluk yapıyor ya da size komplo kuruyor olabilir mi? _____

Kendinizi bazen tehlikede hissediyor musunuz? _____

EVET ISE: Hayatınızın tehlikede olduğunu söyler miydiniz? _____

Birisi size zarar vermeyi hatta sizi öldürmeyi düşünüyor olabilir mi? _____

Polisten yardım istediniz mi? _____

Bazen meseleleri kendi başınıza halletmeye çalışır ya da size zarar verme ihtimali olanlara karşı harekete geçer misiniz? _____

EVET ISE: Neler yaptınız? _____

“Varsanılarla ilgili davranışlar” (P3) ve bunlara bağlı sanrılar ile ilgili veriler

Arasıra garip ve olağandışı yaşantılar yaşadığınız oluyor mu? _____

Bazen insanlar bana kafalarının içinde başkalarının duyamadığı sesler veya gürültüler duyduklarını söylerler. Siz böyle bir şey yaşadınız mı? _____

HAYIR ISE: Bazen radyodan veya televizyondan size özel mesajlar alıyor musunuz? _____

HAYIR ISE: Tanrı veya Şeytandan? _____

EVET ISE: Neler duyuyorsunuz? _____

Duyduğunuz bu sesler benim sesim kadar net ve yüksek mi? _____

Bu sesleri (gürültüler, mesajlar vs.) ne sıklıkla duyuyorsunuz? _____

Bu günün belli bir zamanında mı oluyor, yoksa her zaman mı? _____

SESLER DUYUYORSA: Bunların kimin sesi olduğunu tanıyabiliyor musunuz? _____

Sesler ne diyor? _____

Sesler iyi mi, kötü mü? _____

Hoş mu, değil mi? _____

Sesler, düşünmenize ya da eylemlerinize engel oluyor mu? _____

Bazen size emirler veya talimatlar veriyorlar mı? _____

EVET ISE: Örneğin? _____

Bu emirlere (talimatlara) genellikle uyuyor musunuz? _____

Bu seslerden (veya gürültülerden) ne anlam çıkarıyorsunuz; bunlar gerçekten nereden geliyorlar? _____

Bu yaşantıları neden yaşıyorsunuz? _____

Bu yaşantılar normal mi? _____

Sıradan şeyler bazen gözünüze garip veya çarpılmış görünüyor mu? _____

Bazen başkalarının göremediği "görüntüler" veya şeyler gördüğünüz oluyor mu? _____

EVET ISE: Örneğin? _____

Bu görüntüler size çok gerçek veya canlı geliyor mu? _____

Bu yaşantılar ne sıklıkla başınıza geliyor? _____

Olağandışı veya başkalarının almadığı kokular aldığınız oluyor mu? _____

EVET ISE: Lütfen açıklayın? _____

Vücudunuzdan garip veya alışılmamış duyular geliyor mu? _____

EVET ISE: Biraz bundan bahseder misiniz? _____

“Bedensel Kaygı”(G1) ile ilgili veriler

Sağlığınızın durumuyla ilgili nasıl hissetmektedirsiniz? _____

"İYİ" dışında bir yanıtısa: Sizi rahatsız eden nedir? _____

"İYİ" ise: Sağlığınızın en iyi durumda olduğunu düşünüyor musunuz? _____

HAYIR İSE: Sizi rahatsız eden nedir? _____

Herhangi bir tıbbi rahatsızlık veya hastalığınız var mı? _____

Vücudunuzun herhangi bir bölgesi size rahatsızlık veriyor mu? _____

HAYIR İSE: Başınız nasıl? Kalbiniz? Mideniz? Vücudunuzun geri kalanı? _____

EVET İSE: Açıklayabilir misiniz? _____

Başınız veya vücudunuzun şekli veya boyutu değişti mi? _____

EVET İSE: Lütfen açıklayın. _____

Bu değişikliklere yol açan nedir? _____

“Depresyon”(G6) ile ilgili veriler

Geçtiğimiz hafta içinde duygudurumunuz nasıldı: çoğunlukla iyi, çoğunlukla kötü? _____

"ÇOĞUNLUKLA İYİ" ise: Geçtiğimiz hafta içinde üzgün veya mutsuz hissettiğiniz zamanlar oldu mu? _____

EVET İSE, sonraki soruya geçin.:

"ÇOĞUNLUKLA KÖTÜ" ise: Sizi üzen belli bir şey var mı? _____

Ne sıklıkla üzgün hissediyorsunuz? _____

Ne kadar üzgün hissetmektedirsiniz? _____

Son zamanlarda ağladığınız oluyor mu? _____

Duygudurumunuz herhangi bir şekilde uyku düzeninizi etkiledi mi? _____

İştahınızı etkiledi mi? _____

Duygudurumunuz nedeniyle etkinliklere katılımınız azaldı mı? _____

Kendinize zarar vermekle ilgili herhangi bir düşünceniz oldu mu? _____

EVET İSE: Hayatınızı sonlandırmakla ilgili herhangi bir düşünceniz? _____

EVET İSE: Hiç intihar girişiminiz oldu mu? _____

“Suçluluk duyguları”(G3) ve “Büyüklük düşüncesi”(P5) ile ilgili veriler

Kendinizi ortalama birisiyle karşılaştırdığınızda nasıl nitelersiniz: daha iyi, belki daha kötü, yaklaşık aynı?

DAHA KÖTÜ İSE: Hangi şekillerde daha kötü? _____

Tam olarak kendinizle ilgili nasıl hissediyorsunuz? _____

DAHA İYİ İSE: Ne bakımlardan daha iyi? _____

YAKLAŞIK AYNI İSE: Bazı bakımlardan özel misiniz? _____

EVET İSE: Hangi bakımlardan? _____

Bahşedilmiş özellikleriniz olduğunu düşünür müsünüz? _____

Çoğu kişinin sahip olmadığı beceri veya yetenekleriniz var mı? _____

EVET İSE: Lütfen açıklayın. _____

Herhangi özel güçleriniz var mı? _____

EVET İSE: Nedir bunlar? _____

Bu güçler nereden geliyor? _____

Altıncı hissiniz var mı veya başkalarının düşüncelerini okuyabiliyor musunuz? _____

Çok varlıklı mısınız? _____

EVET İSE: Lütfen açıklayın. _____

Çok akıllı biri olduğunuz düşünülebilir mi? _____

EVET İSE: Neden böyle derdiniz? _____

Kendinizi ünlü olarak tanımlar mıydınız? _____

Bazı kişiler sizi TV, radyo veya gazeteden tanıyabilir mi? _____

EVET İSE: Bana bunu anlatabilir misiniz? _____

Dindar bir insan mısınız?

EVET İSE: Tanrıya yakın mısınız? _____

EVET İSE: Tanrı tarafından size özel bir rol veya amaç verildi mi? _____

Tanrının elçilerinden veya meleklerinden biri olabilir misiniz? _____

EVET İSE: Tanrının elçisi (meleği) olarak ne tür özel güçleriniz var? _____

- Kendinizi Tanrı olarak gördüğünüz olur mu? _____
- Yaşamda herhangi bir özel misyonunuz var mı? _____
- EVET İSE:** Bu özel misyonunuz nedir? _____
- Bu özel misyonu size kim verdi? _____
- Kendinizi kötü veya suçlu hissettiğiniz yanlış bir şey yaptığınız oldu mu? _____
- EVET İSE:** Bu sizi şimdi ne kadar rahatsız ediyor? _____
- Bunun için cezalandırılmayı hak ettiğinizi düşünüyor musunuz? _____
- EVET İSE:** Ne tür bir cezalandırmayı hak ediyorsunuz? _____
- Zaman zaman kendinizi cezalandırmayı düşündünüz mü? _____
- EVET İSE:** Bu kendini cezalandırma düşünceleri doğrultusunda davrandınız mı? _____

“Yönelim Bozukluğu” (G10) ile ilgili veriler

- Bugünün tarihini söyley misiniz (ör: gün, ay ve yıl)? _____
- Şimdi bulunduğunuz yerin ismini söyley misiniz? _____
- (HASTAHANEYE YATIRILMIŞSA): Hangi servistesiniz? _____
- Şu anda bulunduğunuz yerin adresi nedir? _____
- Birinin size telefonla ulaşması gerekse hangi numarayı aramalı? _____
- Sizi tedavi eden doktorun adı nedir? _____
- (HASTAHANEYE YATIRILMIŞSA): Servis ekibinde başka kimlerin olduğunu ve ne yaptıklarını söyley misiniz? _____
- _____
- Şu anki cumhurbaşkanının (başbakanın vs...) kim olduğunu biliyor musunuz? _____
- Valimiz kimdir (başbakan vs.)? _____
- Bu şehrin (ilçenin vs) belediye başkanı kimdir? _____

“Soyut düşünme güçlüğü” (N5) ile ilgili veriler

Şimdi size çiftler çiftler kelimeler söyleyeceğim ve bana bunların en önemli benzerliklerini söylemenizi isteyeceğim. Başlayalım, örneğin “elma” ve “muz”. Bu ikisinin ne tür bir benzerliği -ortak yönü var? **CEVAP ‘HER İKİSİ DE MEYVEDİR’ ŞEKLİNDE İSE, ŞÖYLE SÖYLEYİN:** Güzel. Şimdi ya...?(*Ek A’da Benzerlikler listesinin farklı zorluk derecelerinden üç başka madde seçiniz.*)

EĞER VERİLEN CEVAPSOMUT, TEĞİTSEL, VEYA İDİOSENKRATİK İSE (ÖRNEĞİN ‘HER İKİSİNİN DE KABUĞU VAR’, ‘İKİSİ DE YENİR’, ‘İKİSİ DE KÜÇÜKTÜR’, VEYA ‘MAYMUNLAR ONLARI SEVER’), O ZAMAN ŞÖYLE SÖYLEYİN: PEKİ ama herikisi de meyve. Şimdi, ya ve: Bunlar nasıl benzer? (Ek A’daki Benzerlikler listesinden farklı zorluklarda üç değişik madde seçin.)

EKA

‘Soyut düşünme güçlüğü’nün’ değerlendirilmesinde kullanılabilecek Benzerlik maddeleri

1. Bir top ve portakal ne yönden benzeşirler?
2. Elma ve muz?
3. Kurşunkalem ve tükenmez kalem?
4. Kuruş ve lira?

5. Masa ve sandalye?
6. Kaplan ve fil?
7. Şapka ve gömlek?
8. Otobüs ve tren?

9. Kol ve bacak?
10. Gül ve lale?
11. Amca ve kuzen?
12. Ay ve güneş?

13. Resim ve şiir?
14. Tepe ve vadi?
15. Hava ve su?
16. Barış ve refah?

Kullanılan Benzerlikleri Daire İçine Alın

Ek A ile ilgili Not: Benzerlikler genellikle değişik zorluk derecelerinden örneklenen dört madde ile araştırılır (ör: tüm grubun her bir üyesinden seçilen birer örnek ile). PANSS izlem için uzunlamasına kullanıldığında, tekrarlamaları en aza indirebilme amacıyla, birbirini izleyen görüşmelerde sistemli olarak farklı zorluk derecelerinden değişik seçenekler yapılmalıdır.

‘Benzerlikler’ ile ilgili cevaplar üzerine notlar:

Büyük olasılıkla “Ayağımı yorganına göre uzat.” deyimini duymuşsunuzdur. Bu ne anlama gelir? Çok eski bir deyiş vardır: “Sakla samanı gelir zamanı.” Bu atasözünün esas anlamı nedir? (*Ek B’deki listeden farklı zorluk derecelerinde iki başka atasözü seçiniz.*)

EKB

‘Soyut düşünme güçlüğü’ değerlendirmesindeki ATASÖZÜ YORUMLANMASI maddeleri

Şu deyiş ne anlama gelir?

1. “Görünen köy kılavuz istemez.”
2. “Ayağımı yorganına göre uzat.”
3. “Bir elin nesi var iki elin sesi var.”
4. “Gülü seven dikenine katlanır.”

5. “Sakla samanı gelir zamanı”
6. “Damlaya damlaya göl olur.”
7. “İşleyen demir ısıldar.”
8. “Dereyi görmeden paçayı sıvama.”

9. “Koyun can derdinde, kasap mal derdinde.”
10. “Komşunun tavuğu komşuya kaz görünür.”
11. “Her koyun kendi bacağından asılır.”
12. “Doğru söyleyeni dokuz köyden kovarlar.”

13. “Vakit nakittir.”
14. “Yuvarlanan taş yosun tutmaz.”
15. “Armut dibine düşer.”
16. “İğneyi kendine, çuvaldızı başkasına batır.”

Kullanılan Atasözlerini Daire İçine Alın

Ek B üzerine not: Atasözü yorumlanması genellikle değişik zorluk derecelerinden örneklenen dört maddeyle araştırılır. (Yani tüm grubun her bir üyesinden seçilen birer örnek ile). PANSS izlem için uzunlamasına kullanıldığında, tekrarlamaları en aza indirebilme amacıyla, birbirini izleyen görüşmelerde sistemli olarak farklı zorluk derecelerinden değişik seçenekler yapılmalıdır.

Atasözü yanıtları için notlar:

“Yargılama ve içgörü eksikliği” (G12) ile ilgili veriler

Ne kadar süredir hastahanedesiniz (poliklinik vs...)? _____

Neden hastahaneye (polikliniğe vs...) geldiniz? _____

Hastahane (polikliniğe gelmenizi vs...) yatmanızı gerektiren bir durum var mıydı? _____

HAYIR ISE: Tedavi gerektirecek bir sorunuz var mıydı? _____

EVET ISE: Psikiyatrik ya da ruhsal bir sorunuz olduğunu söyler miydiniz? _____

EVET ISE: Neden?... psikiyatrik ya da ruhsal bir sorunuz olduğunu söyler miydiniz? _____

EVET ISE: Bu sorunuz ve içeriğinden bana bahsedebilir misiniz? _____

EVET ISE: Kendi fikrinize göre, ilaç almaya ihtiyacınız var mı? _____

HAYIR ISE:

(ilaç alıyorsa) O zaman neden ilaç alıyorsunuz? _____

(ilaç almıyorsa) O zaman neden hala hastahanedesiniz (kliniktesiniz vs)? _____

EVET ISE: Neden? İlaç size herhangi bir şekilde yardımcı oluyor mu? _____

Şu anda herhangi bir psikiyatrik ya da ruhsal sorunuz var mı? _____

HAYIR ISE: Hangi nedenle hastahanedesiniz (kliniktesiniz vs...)? _____

EVET ISE: Lütfen açıklayın. _____

Bu sorunlar tam anlamıyla ne kadar ciddi? _____

HASTAHANEYE YATIRILMIŞSA:

Henüz hastahanedan taburcu olmaya hazır mısınız? _____

Taburcu olduktan sonra sorunlarınız için ilaç almaya devam edeceğinizi düşünüyor musunuz? _____

Gelecek için planlarınız nelerdir? _____

Daha uzun vadeli hedefleriniz nelerdir? _____

Peki, şimdilik size soracaklarım bu kadar. Bana sormak isteyebileceğiniz herhangi bir soru var mı?
İşbirliğiniz için teşekkür ederim.

PANSS

POZİTİF BELİRTİLER							
	1	2	3	4	5	6	7
P1 Sanrılar							
P2 Düşünce dağınıklığı							
P3 Varsanılar							
P4 Taşkınlık							
P5Büyüklik Duyguları							
P6 Şüphencilik ve kötülük görme							
P7. Düşmanca Tutum							
POZİTİF BELİRTİLER TOPLAM PUANI							
NEGATİF BELİRTİLER							
	1	2	3	4	5	6	7
N1. Duygulanımda Küntleşme							
N2. Duygusal İçecekilme							
N3. İlişki Kurmada Güçlük							
N4. Pasif Biçimde Kendini Toplumdan çekme							
N5. Soyut Düşünme Güçlüğü							
N6. Konuşmanın Kendiliğinden ve Akıcılığının Kaybı							
N7. Stereotipik Düşünme							
NEGATİF BELİRTİLER TOPLAM PUANI							
GENEL PSİKOPATOLOJİ							
	1	2	3	4	5	6	7
G1. Bedensel Kaygı							
G2. Anksiyete							
G3. Suçluluk Duyguları							
G4. Gerginlik							
G5. Manyerizm							
G6. Depresyon							
G7. Motor Yavaşlama							
G8. İşbirliği Kuramama							
G9. Olağandışı Düşünce İçeriği							
G10. Yönelim Bozukluğu							
G11. Dikkat Azalması							
G12. Yargılama ve İlgörü Eksikliği							
G13. İrade Bozukluğu							
G14. Dürtü Kontrolsüzlüğü							
G15. Zihinsel Aşırı Uğraş							
G16. Aktif Biçimde Sosyal Kaçınma							
GENEL PSİKOPATOLOJİ TOPLAM PUANI							
PANSS GENEL TOPLAM PUANI							

EK-4: REY İŞİTSEL SÖZEL ÖĞRENME TESTİ (RAVLT)

REY İŞİTSEL SÖZEL ÖĞRENME TESTİ

Deneme I: Size bir kelime listesi okuyacağım. Dikkatle dinleyin, ben bitirdiğimde hatırlayabildiğiniz kadar çok kelimeyi bana tekrarlayacaksınız. Onları hangi sırada söylediğinizin önemi yok. Sadece olabildiğince çok kelimeyi hatırlamaya çalışın

Deneme II-V: Şimdi aynı listeyi size tekrar okuyacağım ve bir kere daha bitirdiğimde hatırlayabildiğiniz kadar çok kelimeyi, ilk seferde söyledikleriniz de dahil olmak üzere hatırlamanızı istiyorum. Hangi sırada söylediğinizin önemi yok. Daha önce söylemiş olun ya da olmayın sadece hatırlayabildiğiniz kadar çok kelimeyi söyleyin.

Deneme B: Şimdi size ikinci bir kelime listesi okuyacağım. Bu kez, ikinci listeden hatırlayabildiğiniz kadar çok kelimeyi söylemeniz gerekiyor. Yine hangi sırada söylediğinizin önemi yok. Sadece olabildiğince çok kelimeyi hatırlamaya çalışın.

Deneme VI: Şimdi ilk listeden olabildiğince çok kelimeyi tekrar hatırlamanız gerekiyor.

Deneme VI ve VII arasında 20 dakika bekleyiniz.

Deneme VII: Deneme VI' deki aynı yönerge geçerli.

A listesi	I	II	III	IV	V	Toplam I-V	B listesi	B		VI	VII
1. masa							1. ev	(masa)			
2. anne							2. parmak	(anne)			
3. okul							3. havlu	(okul)			
4. burun							4. anahtar	(burun)			
5. zil							5. kuş	(zil)			
6. kitap							6. altın	(kitap)			
7. köpek							7. fırın	(köpek)			
8. çiçek							8. ayakkabı	(çiçek)			
9. düğme							9. ~~Kalem~~	(düğme)			
10. elma							10. bahçe	(elma)			
11. bulut							11. gözlük	(bulut)			
12. renk							12. tuz	(renk)			
13. balık							13. kahve	(balık)			
14. halı							14. perde	(halı)			
15. ay							15. dağ	(ay)			
Toplam geri çağırma											
Tekrar											

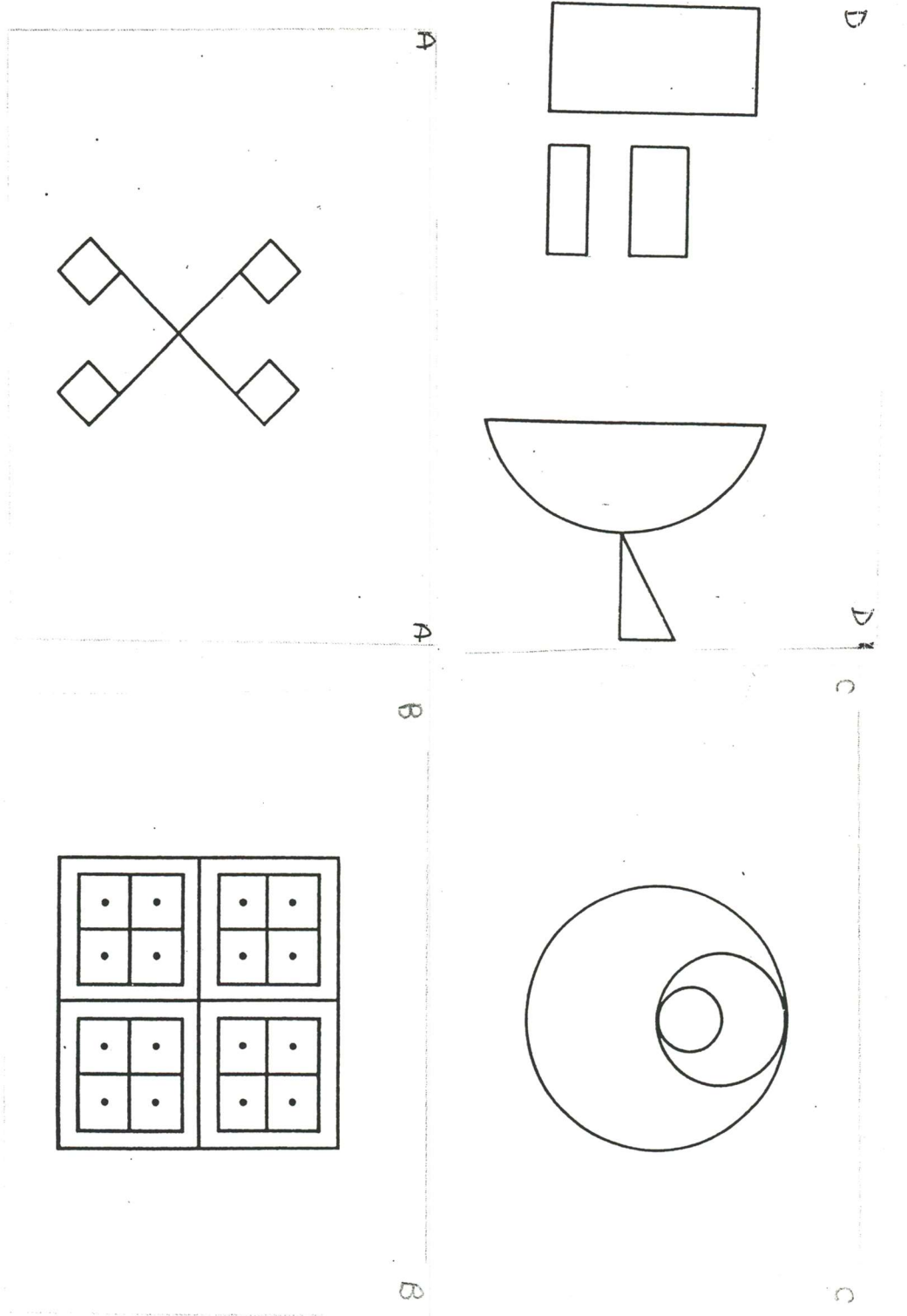
Not: 20 dakikalık bekleme sürecinde sözel nörolojik bir test yapılmaması önerilir.

SÖZEL ÖĞRENME TESTİ TANIMA LİSTESİ

Bu kelime listesine bakınız. Bu kelimelerden 15' ini daha önce 5 kez duydunuz. Diğerleri ya bir kez duyduğunuz birinci listeden ya da tamamen yeni. Daha önce 5 kez duymuş olduğunuz kelimeleri işaretleyiniz.

Bahçe	Dağ	Pil	Kitap	Gözlük
Zil	Kasa	Ayakkabı	Kilit	Bağ
Sözlük	Kalem	Öğrenci	Armut	Buz
Parmak	Bulut	Yağmur	Okul	Altın
Baba	Ev	Perde	Burun	Deniz
Havlu	Halı	Fırın	Anahtar	Kepek
Yalı	Çiçek	Renk	Kahve	El
Elma	Ekmek	Düğme	Masa	İlik
Banyo	Defter	Ay	Tuş	Anne
Köpek	Böcek	Tuz	Balık	Kuş

EK-5: GÖRSEL ÜRETİM TESTİ I ve II (VR I & II)



WMS-R

VISUAL REPRODUCTION — COPYING SHEET
VR II

Name _____

Date _____

Card A

Card B

EK-6: İŞİTSEL ÜÇLÜ SESSİZ HARF SİRALAMASI TESTİ (ACT)

İŞİTSEL ÜÇLÜ SESSİZ HARF SİRALAMASI
(Auditory Consonant Trigrams)

			CEVAP	DOĞRU
RLS	/	0		
PZB	/	0		
HJT	/	0		
GPV	/	0		
DLJ	/	0		
SCV	194	18		
NDJ	75	9		
FSB	28	3		
JCN	180	9		
BGS	167	18		
KNZ	20	3		
RDİ	188	18		
KGM	82	9		
MBV	47	3		
TDH	141	9		
LRP	51	3		
ZVS	117	18		
PHK	89	9		
ZDG	158	18		
CZF	91	3		

EK-7: SAYI MENZİLİ TESTİ

SAYI DİZİLERİ TESTİ (DİGİT SPAN)

İleriye doğru sıralama

“Size bazı sayılar söyleyeceğim, dikkatle dinleyin ve ben bitirdiğimde hemen arkamdan tekrar edin.”

(Her 1 sayıyı 1 saniye hızında söylemelisiniz)

Geriye doğru sıralama

Şimdi size bazı sayılar söyleyeceğim, bu sefer ben bitirdiğimde bu sayıları sondan başa doğru saymanızı istiyorum. Örneğin; eğer ben size 7-1-9 dersem siz nasıl sıralayacaksınız?

Eğer denek doğru yanıtlarsa (9-1-7) “doğru deyin” ve teste başlayın.

(Her 1 sayıyı 1 saniye hızında söylemelisiniz)

Eğer denek örneği yapamazsa şöyle deyin:

“9-1-7 demeliydiniz, ben size 7-1-9 dedim. O nedenle sizin sondan başa doğru saymanız ve 9-1-7 demeniz gerekiyordu. Şimdi şu sayıları deneyin, sondan başa doğru saymanız gerektiğini hatırlayın., 3-4-8

Denek, bir maddeye ait her 2 aşamada da başarısız olursa test sonlandırılır.

Hasta, ilk denemeyi geçse bile her maddeye ait her 2 deneme de uygulanır

Her rakam 1 saniye hızında söylenmelidir

		Puan (0,1,2)			Puan (0,1,2)
1	5-8-2		1	2-4	
	6-9-4			5-8	
2	6-4-3-9		2	6-2-9	
	7-2-8-6			4-1-5	
3	4-2-7-3-1		3	3-2-7-9	
	7-5-8-3-6			4-9-6-8	
4	6-1-9-4-7-3		4	1-5-2-8-6	
	3-9-2-4-8-7			6-1-8-4-3	
5	5-9-1-7-4-2-8		5	5-3-9-4-1-8	
	4-1-7-9-3-8-6			7-2-4-8-5-6	
6	5-8-1-9-2-6-4-7		6	8-1-2-9-3-6-5	
	3-8-2-9-5-1-7-4			4-7-3-9-1-2-8	
7	2-7-5-8-6-2-5-8-4		7	9-4-3-7-6-2-5-8	
	7-1-3-9-4-2-5-6-8			7-2-8-1-9-6-5-3	

EK-8: SAYI SEMBOL TESTİ

10. DIGIT
SYMBOL

1
—

2
⊥

3
⊐

4
L

5
U

6
O

7
^

8
X

9
=

SCORE

--

SAMPLES

2	1	3	7	2	4	8	2	1	3	2	1	4	2	3	5	2	3	1	4	5	6	3	1	4

1	5	4	2	7	6	3	5	7	2	8	5	4	6	3	7	2	8	1	9	5	8	4	7	3

6	2	5	1	9	2	8	3	7	4	6	5	9	4	8	3	7	2	6	1	5	4	6	3	7

9	2	8	1	7	9	4	6	8	5	9	7	1	8	5	2	9	4	8	6	3	7	9	8	6

EK-9: İZ SÜRME TESTİ (TMT)

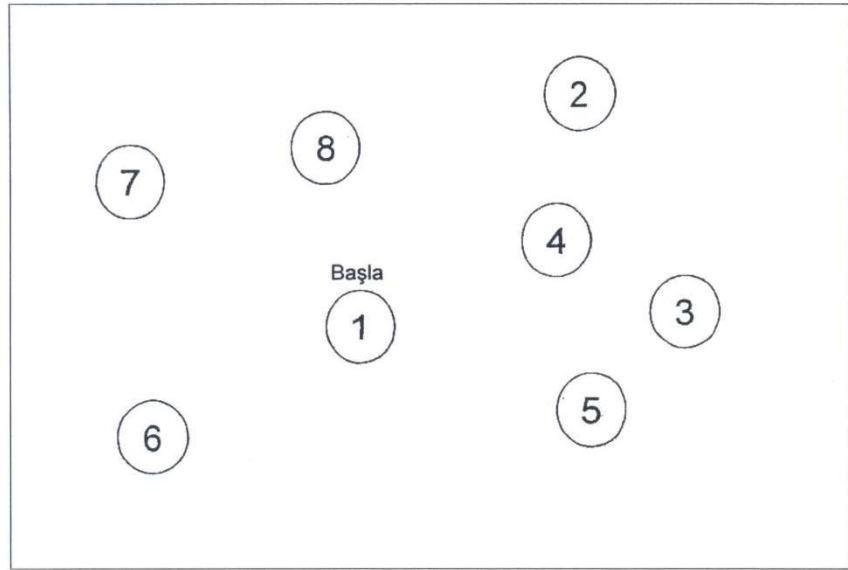
Bitirme
Süresi:

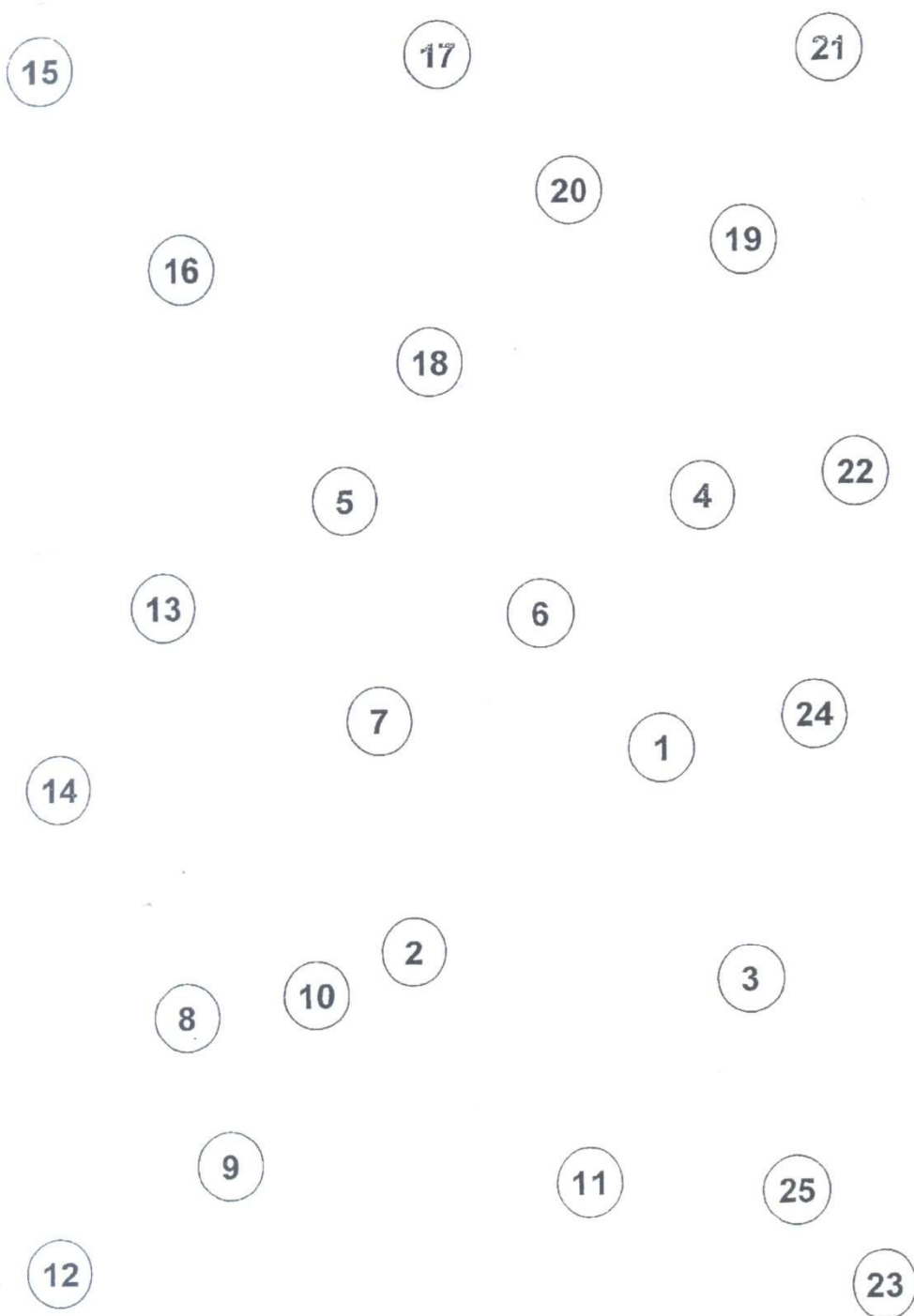
Adı, Soyadı:

Tarih:

İZ SÜRME TESTİ - Bölüm A

ÖRNEK:





Bitirme
Süresi :

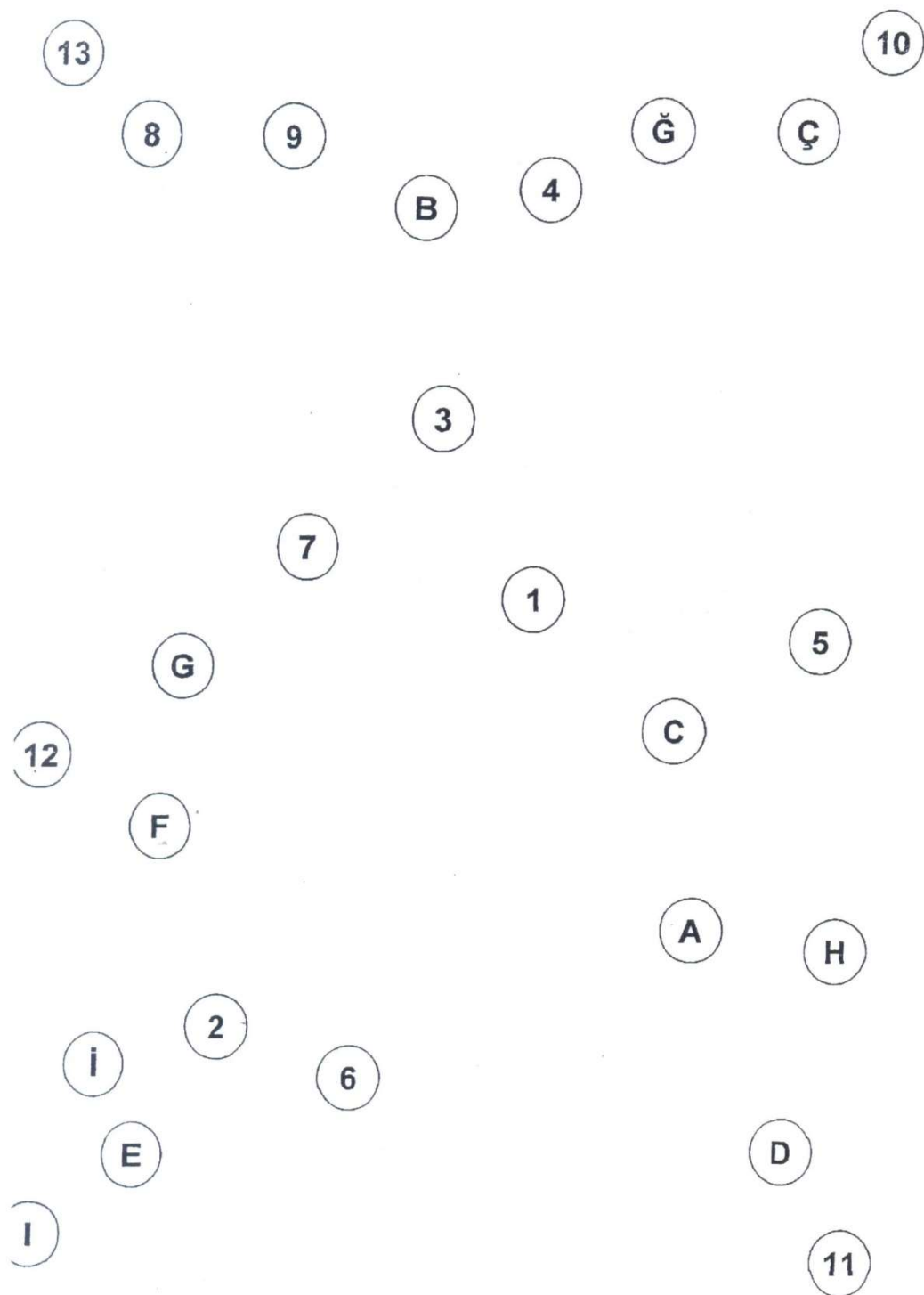
Adı, Soyadı:

Tarih:

İZ SÜRME TESTİ - Bölüm B

ÖRNEK





EK-10: STROOP TESTİ ÇAPA FORMU

KIRMIZI YEŞİL MAVİ YEŞİL KIRMIZI MAVİ MAVİ YEŞİL KIRMIZI YEŞİL

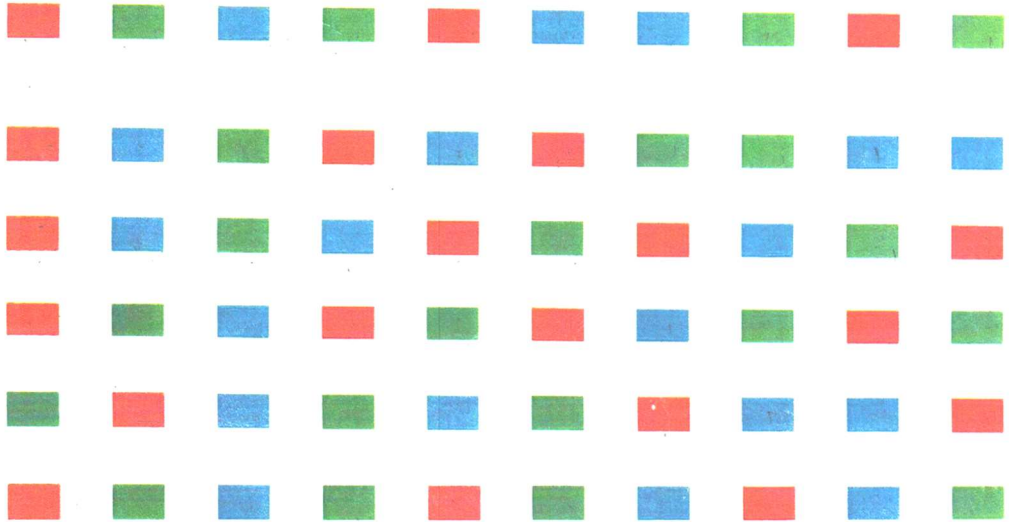
KIRMIZI MAVİ YEŞİL KIRMIZI MAVİ KIRMIZI YEŞİL YEŞİL MAVİ MAVİ

KIRMIZI MAVİ YEŞİL MAVİ KIRMIZI YEŞİL KIRMIZI MAVİ YEŞİL KIRMIZI

KIRMIZI YEŞİL MAVİ KIRMIZI YEŞİL KIRMIZI MAVİ YEŞİL KIRMIZI YEŞİL

YEŞİL KIRMIZI MAVİ YEŞİL MAVİ YEŞİL KIRMIZI MAVİ MAVİ KIRMIZI

KIRMIZI YEŞİL MAVİ YEŞİL KIRMIZI YEŞİL MAVİ KIRMIZI MAVİ YEŞİL



STROOP TESTİ

Siyah/Beyaz Okuma

YEŞİL KIRMIZI YEŞİL MAVİ MAVİ KIRMIZI YEŞİL KIRMIZI MAVİ KIRMIZI
KIRMIZI MAVİ KIRMIZI YEŞİL MAVİ KIRMIZI YEŞİL MAVİ KIRMIZI MAVİ
KIRMIZI YEŞİL MAVİ KIRMIZI YEŞİL KIRMIZI MAVİ YEŞİL MAVİ YEŞİL
KIRMIZI MAVİ KIRMIZI YEŞİL MAVİ KIRMIZI YEŞİL MAVİ KIRMIZI MAVİ
MAVİ YEŞİL KIRMIZI KIRMIZI MAVİ YEŞİL KIRMIZI MAVİ KIRMIZI YEŞİL
YEŞİL KIRMIZI MAVİ YEŞİL KIRMIZI MAVİ KIRMIZI MAVİ YEŞİL MAVİ

Süre :

Kara Rengi Söyleme

KIRMIZI YEŞİL MAVİ YEŞİL KIRMIZI MAVİ MAVİ YEŞİL KIRMIZI YEŞİL
KIRMIZI MAVİ YEŞİL KIRMIZI MAVİ KIRMIZI YEŞİL YEŞİL MAVİ MAVİ
KIRMIZI MAVİ YEŞİL MAVİ KIRMIZI YEŞİL KIRMIZI MAVİ YEŞİL KIRMIZI
KIRMIZI YEŞİL MAVİ KIRMIZI YEŞİL KIRMIZI MAVİ YEŞİL KIRMIZI YEŞİL
YEŞİL KIRMIZI MAVİ YEŞİL MAVİ YEŞİL KIRMIZI MAVİ MAVİ KIRMIZI
KIRMIZI YEŞİL MAVİ YEŞİL KIRMIZI YEŞİL MAVİ KIRMIZI MAVİ YEŞİL

Süre :

Renkli Kelimeleri Okuma

KIRMIZI YEŞİL MAVİ YEŞİL KIRMIZI MAVİ MAVİ YEŞİL KIRMIZI YEŞİL
KIRMIZI MAVİ YEŞİL KIRMIZI MAVİ KIRMIZI YEŞİL YEŞİL MAVİ MAVİ
KIRMIZI MAVİ YEŞİL MAVİ KIRMIZI YEŞİL KIRMIZI MAVİ YEŞİL KIRMIZI
KIRMIZI YEŞİL MAVİ KIRMIZI YEŞİL KIRMIZI MAVİ YEŞİL KIRMIZI YEŞİL
YEŞİL KIRMIZI MAVİ YEŞİL MAVİ YEŞİL KIRMIZI MAVİ MAVİ KIRMIZI
KIRMIZI YEŞİL MAVİ YEŞİL KIRMIZI YEŞİL MAVİ KIRMIZI MAVİ YEŞİL

Süre :

Renkli Kelimelerin Rengini Söyleme

MAVİ KIRMIZI YEŞİL KIRMIZI MAVİ YEŞİL KIRMIZI MAVİ YEŞİL KIRMIZI
MAVİ YEŞİL MAVİ MAVİ KIRMIZI YEŞİL KIRMIZI MAVİ YEŞİL KIRMIZI
YEŞİL KIRMIZI MAVİ YEŞİL MAVİ KIRMIZI YEŞİL KIRMIZI MAVİ YEŞİL
MAVİ KIRMIZI YEŞİL MAVİ KIRMIZI YEŞİL KIRMIZI MAVİ YEŞİL KIRMIZI
MAVİ YEŞİL KIRMIZI MAVİ KIRMIZI MAVİ YEŞİL KIRMIZI YEŞİL MAVİ
MAVİ KIRMIZI YEŞİL MAVİ YEŞİL KIRMIZI YEŞİL MAVİ YEŞİL MAVİ

Süre : Yanlış : Spontan Düzeltme : süre Farkı :

Açıklama :

EK-11: KATEGORİ AKICILIK TESTİ

Hasta Ad-Soyad

Hasta ID#:

Hayvan İsimlendirme

Bir dakika içinde ne kadar çok sayıda farklı hayvan ismini hatırlayabildiğinizi görmek istiyorum. Herhangi bir hayvan olabilir, çiftlik, orman, okyanus, ya da ev hayvanları gibi. Örneğin, köpeklerle başlayabilirsiniz.

1	11	21
2	12	22
3	13	23
4	14	24
5	15	25
6	16	26
7	17	27
8	18	28
9	19	29
10	20	30

Toplam Hayvan Sayısı

Perseverasyon

İntrüzyon

EK-12: KONTROLLÜ KELİME ÇAĞRIŞIM TESTİ (COWA)

KONTROLLÜ SÖZCÜK ÇAĞRIŞIM TESTİ (KAS)
(SÖZEL AKICILIK TESTİ)

"Bu test için sizden 60 saniye içinde vereceğim harfle başlayan olabildiğince çok sözcüğü sıralamanızı istiyorum. Size verdiğim harfle başlayan her türlü kelime olabilir, özel isimlerin (Ankara, Hasan gibi) veya aynı sözcüğün farklı eklerle sonlandırılması dışında (kim, kimi, kiminle gibi). Ben durmanızı söyleyene dek sözcükleri saymaya devam edin."

"Sormak istediğiniz bir şey var mı? Eğer yoksa başlayacağız."
"Ben başlayın dediğimde 'K' harfi ile başlayacağım."

"Ben başlayın dediğimde 'K' harfi ile başlayan tüm sözcükleri sayın."
Hazır mısınız? Başlayın. (zamanı hesaplayın)

Hazır mısınız? Başlayın. (zamanı başlatın)

"Ben başlayın dediğimde 'A' harfi ile başlayan tüm sözcükleri sayın."
Hazır mısınız? Başlayın. (Zarifiye başlat.)

Hazır mısınız? Başlayın. (zamanı başlatın)

“Ben başlayın dediğimde ‘S’ harfi ile başlayan tüm sözcükleri sayın.”
Hazır mısınız? Başlayın.

Hazır mısınız? Başlayın. (zamanı başlatın)

K	A	S

Toplam Sözcük sayısı

Perseverasyon

İntrüzyon

DOKUZ EYLÜL ZİHİN KURAMI ÖLÇEĞİ



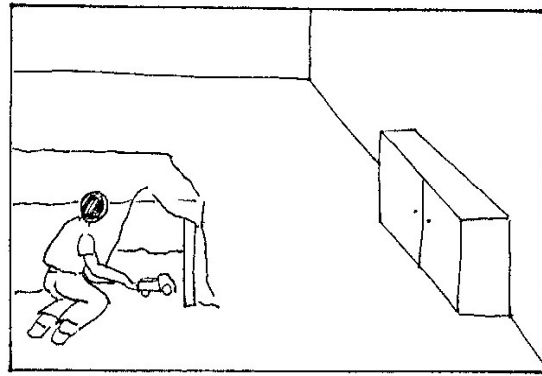
DEZİKÖ

HİKAYE 1

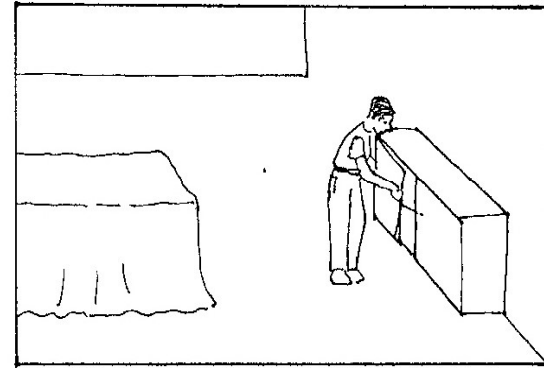
Selma Hanım mutfakta, pişirdiği börekleri bir kap içinde masanın üstüne koyar. O sırada çalan telefona bakmak için salona gider. Selma Hanım, mutfakta değilken, mutfağa giren kızı Gül, masanın üstünde duran börek kabını, böreklerin bozulmaması için buzdolabına kaldırır ve mutfaktan çıkıp, kendi odasına gider.



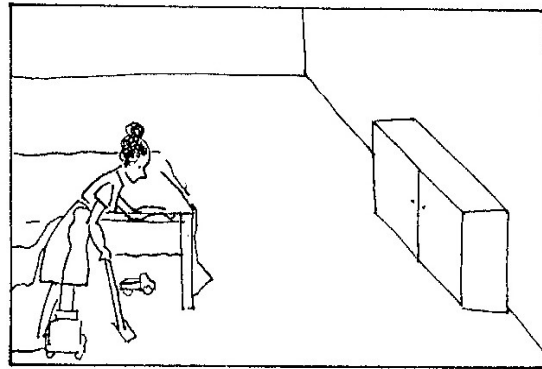
1.



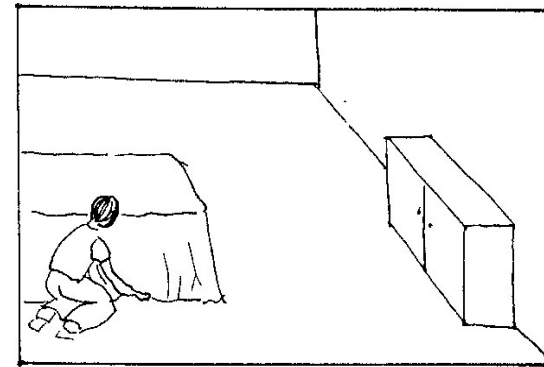
a)



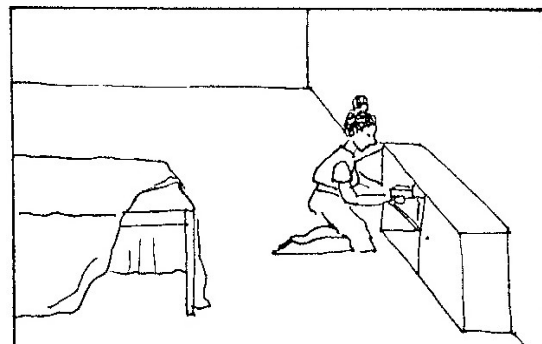
2.



b)



3.



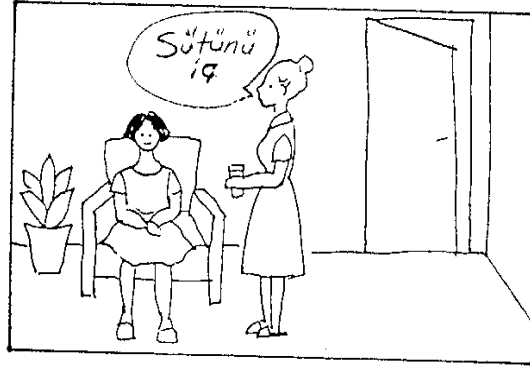
HİKAYE 2

Ayşe Hemşire ve Mine Hemşire, doktorlar odasında yapacakları işler hakkında konuşmaktadır. Ayşe Hemşire, Doktor Ahmet Bey'in, o günkü hastalara ait tahlil sonuçlarını doktorlar odasından alacağını söyler. Ayşe Hemşire: " Ben şimdi, Doktor Ahmet Bey ile vizite çıkacağım. Sen de sonuçlarını laboratuardan alıp, buraya getirir misin? " der. Mine Hemşire laboratuara, Ayşe Hemşire vizite gitmek üzere odadan ayrılır.

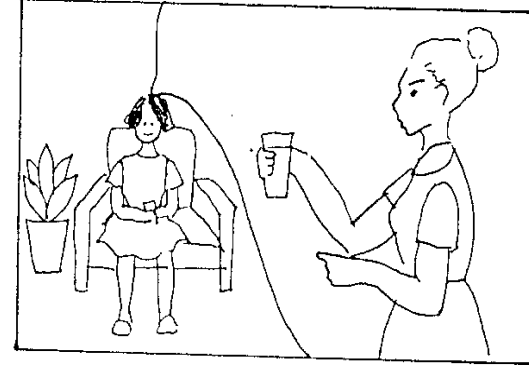
Ayşe Hemşire vizit sırasında, Doktor Ahmet Bey ile karşılaşır. Doktor Ahmet Bey, vizitin bitiminde, tahlil sonuçlarının hemen polikliniğe getirilmesini ister ve polikliniğe doğru yola çıkar. Doktor Ahmet Bey, yolda tahlil sonuçlarını almaya giden Mine Hemşire'yi görür. Mine Hemşire, sonuçları almaya gittiğini söyler. Doktor Ahmet Bey, Mine Hemşire'ye sonuçları hemen polikliniğe getirmesini söyler ve polikliniğe gider. Ayşe Hemşire, Mine Hemşire'nin Doktor Ahmet Bey ile konuştuğunu bilmemektedir.

Laboratuardan çıkmadan Mine Hemşire'yi bulmak için, vizit sonrası acele ile laboratuara giden Ayşe Hemşire, laboranta Mine Hemşire'nin tahlil sonuçlarını alıp almadığını sorar. Laborant, Mine Hemşire'nin tahlil sonuçlarını alarak çıktığını söyler.

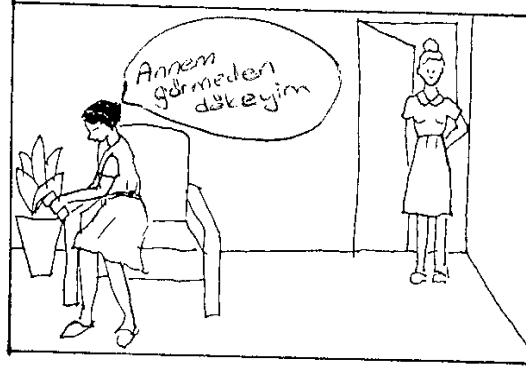
1.



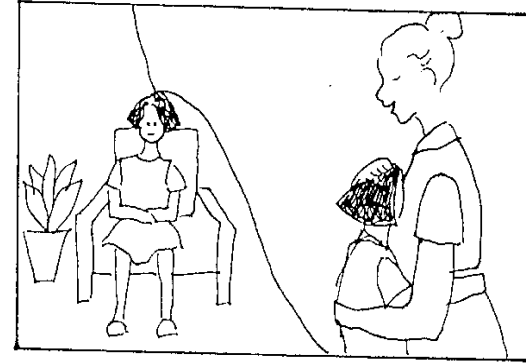
a)



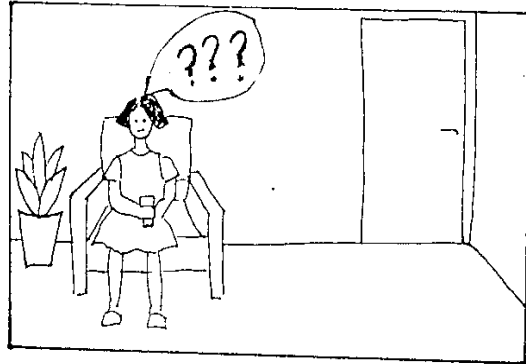
2.



b)



3.



HİKAYE 3

Yıl sonunda, derslerinden çok düşük notlar alan Ahmet'in karnesine bakan annesi Ahmet'e " Ne kadar da başarılı bir öğrencisin! " der.

HİKAYE 4

Melek iş dönüşü, yolda gördüğü bir dilenci çocuğun ağladığını fark eder. Çocuğun ağlamasından çok etkilenen Melek, eve geldiğinde bu çocuktan eşine bahseder : “ Küçük dilenci bir çocuk gördüm; gözlerinde dev dalgalar vardı. ”

HİKAYE 5

Osman ve Zeynep, evli bir çifttir. Her hafta sonu, birlikte gezmeye gitmek isterler. Ancak, farklı yerlere gitmekten hoşlandıkları için, bu konuda sürekli tartışıp nereye gideceklerine karar veremezler. Osman, deniz kıyısına gidip balık tutmak ve mangal yapmaktan hoşlanmaktadır. Zeynep ise, alışveriş merkezlerinde gezmeyi ve sinemaya gitmeyi sevmektedir. Zeynep, Osman'ı mutlu etmek için çoğunlukla, deniz kıyısına gitmeyi kabul eder. Bu hafta sonu için ne yapacaklarını konuşurken, Osman Zeynep'e alışveriş merkezine gitmeyi teklif eder.

Osman ve Zeynep evden çıkmak üzere hazırlanırlar. Osman arka odaya sobayı söndürmeye gider. Bu sırada Zeynep, unutmamak için araba anahtarını, Osman'ın anahtarı her zaman bıraktığı vestiyerden alarak çantasına koyar.

Evden çıkıp arabalarına binen Osman ve Zeynep, alışveriş merkezine gider. Arabayı park ettikten sonra alışveriş merkezine girerler. Zeynep, büyük bir keyifle gezerken, bir süre sonra Osman söylenmeye başlar. Kapalı yerlerde gezmekten hoşlanmayan Osman, Zeynep'in hala hevesle her dükkana girmek istemesi üzerine Zeynep'e “ İnan hiç bu kadar eğlenmemiştim! ” der.

HİKAYE 6

Selim ve Ali bir dergide çalışan iki yazardır. Selim, uzun yıllardır yazarlık yapmaktadır ve işe yeni başlayan Ali'den daha deneyimlidir. Ali yazılarında sık sık hata yapar. Bu nedenle Selim, Ali'nin yazılarını sürekli kontrol eder. Akşam müdürle yapacakları toplantıdan önce, Selim Ali'nin yazısını kontrol etmiş ve her zaman olduğu gibi birçok hata bulmuştur. Bu durumla ilgili olarak Ali'ye dönerek : “ Yine kusursuz bir iş çıkarmışsın! ” der.

Selim düzeltmeleri yaptıktan sonra, tüm yazıları masasının üstünde bırakarak odadan ayrılır. Ali, yazılara herhangi bir zarar gelmemesi için, hepsini bir dosyaya koyarak kendi çekmecesine kaldırır.

Toplantı saati geldiğinde Ali ve Selim müdürün odasına gider. Müdür toplantı boyunca yazarlıkla ilgili konuşur. Bir yazarın her zaman yaratıcı olması gerektiğini söyler. Her yazının, yepyeni bir eser olduğunu açıklar ve şöyle der: “ Sizler birer bebek dünyaya getiriyorsunuz! ”

Toplantı bittikten sonra herkes odadan çıkar. Selim Ali'ye Orhan'ın odasına gideceğini söyler ve Ali'nin yanından ayrılır. Ali, Selim ile birlikte paylaştıkları odasına vardığında, oda telefonu çalar. Arayan kişi Selim'in karısıdır. Ali'ye, Selim'in bir an önce eve gelmesi gerektiğini, çok önemli olduğunu söyler ve telefonu kapatır. Ali telaşla Selim'e haber vermek ister. Bu sırada Selim Orhan'ın odasındadır. Karısının Ali ile konuştuğundan habersiz olarak karısını arar. Hemen eve gitmesi gerektiğini öğrenen Selim apar topar iş yerinden ayrılır ve evine gitmek üzere yola çıkar.

HİKAYE 7

Canan, bayramda bir arada olmak için bütün akrabalarını evinde yemeğe davet eder. Canan'ın o kadar kalabalığa yetecek miktarda yemek yapması mümkün olmayacağından, her gelen kendi evinde pişirdiği bir çeşit yemeği getirir. Yemekten sonra bulaşıkları yıkayan Canan'a kuzeni Merve yardım eder. İki bayan, yapılan yemeklerin ne kadar lezzetli olduğundan bahsederken; Canan, bilmeden, Merve'nin getirmiş olduğu “ karnıyarık ” yemeğini kast ederek: “ Ama o karnıyarığı kim yaptıysa o kadar yağlı yapmış ki görüntüsü bile midemi bulandırdı! ” der.

DOKUZ EYLÜL ZİHİN KURAMI ÖLÇEĞİ
(DEZİKÖ)

UYGULAYICI BÖLÜMÜ

YÖNERGE - HİKAYELER - SORULAR

1. YÖNERGE :

Şimdi ben size sırayla bazı hikayeler okuyacağım ve bazı resimler göstereceğim.

Ben hikayeleri size yüksek sesle okuyacağım. Ama, takip edebilmeniz için de hikayelerin bir örneğini size vereceğim. Yani ben hikayeyi okurken, siz bir yandan bu hikayeleri gözünüzle takip edebileceksiniz. Bu hikayelerle ilgili, hikayelerin arasında ya da sonunda size bazı sorular soracağım ve sizden cevaplamanızı isteyeceğim. Hikayelerle ya da sorularla ilgili soru sormayınız, ihtiyaç duyduğunuzda elinizde bulunan hikayeye ve resme tekrar bakabilirsiniz; hikayeleri yeniden okuyabilirsiniz. Herhangi bir süre kısıtlaması yoktur. Doğru olduğuna karar verdiğiniz anda cevabınızı verebilirsiniz.

Size gösterilen resimli hikayelerde ise, 1 – 2 – 3 şeklinde numaralandırılmış üç tane resim vardır. Bu üç resim sırayla bir hikaye anlatmaktadır. Bu hikayeyi doğru bir şekilde anlayıp, bu hikayeyi tamamlayacak olan dördüncü resmi bulmanız istenecektir. Bunun için de, bu üç resmin yanında yer alan a ve b seçenekli iki resimden doğru olduğunu düşündüğünüz birini seçmeniz gerekmektedir.

Uygulama sırasında hikayeler, resimler ya da sorularla ilgili soru sormayınız,. Uygulamayla ilgili olarak aklınıza takılan bir soru varsa, başlamadan önce sorabilirsiniz. Hazırsanız başlayalım.

2. HİKAYELER - SORULARI:

HİKAYE 1 : Selma Hanım mutfakta, pişirdiği börekleri bir kap içinde masanın üstüne koyar. O sırada çalan telefona bakmak için salona gider. Selma Hanım, mutfakta değilken, mutfağa giren kızı Gül, masanın üstünde duran börek kabını, böreklerin bozulmaması için buzdolabına kaldırır ve mutfaktan çıkıp, kendi odasına gider.

SORU 1 : Selma Hanım bir parça börek yemek için mutfağa geri döndüğünde, börek kabını nerede arayacak?

RESİM 1 :

SORU 2 : Şimdi resimlere dikkatli bakarak (ilk üç resmi göstererek) çocuğun oyuncağını nerede arayacağını gösteren resmin seçeneğini (a ve b resimlerini göstererek) söyleyiniz.

HİKAYE 2 : Ayşe Hemşire ve Mine Hemşire, doktorlar odasında yapacakları işler hakkında konuşmaktadır. Ayşe Hemşire, Doktor Ahmet Bey'in, o günkü hastalara ait tahlil sonuçlarını doktorlar odasından alacağını söyler. Ayşe Hemşire: "Ben şimdi, Doktor Ahmet Bey ile vizite çıkacağım. Sen de sonuçlarını laboratuardan alıp, buraya getirir misin?" der. Mine Hemşire laboratuara, Ayşe Hemşire vizite gitmek üzere odadan ayrılır.

Ayşe Hemşire vizit sırasında, Doktor Ahmet Bey ile karşılaşır. Doktor Ahmet Bey, vizitin bitiminde, tahlil sonuçlarının hemen polikliniğe getirilmesini ister ve polikliniğe doğru yola çıkar. Doktor Ahmet Bey, yolda tahlil sonuçlarını almaya giden Mine Hemşire'yi görür. Mine Hemşire, sonuçları almaya gittiğini söyler. Doktor Ahmet Bey, Mine Hemşire'ye sonuçları hemen polikliniğe getirmesini söyler ve polikliniğe

gider. Ayşe Hemşire, Mine Hemşire'nin Doktor Ahmet Bey ile konuştuğunu bilmemektedir.

Laboratuardan çıkmadan Mine Hemşire'yi bulmak için, vizit sonrası acele ile laboratuara giden Ayşe Hemşire, laboranta Mine Hemşire'nin tahlil sonuçlarını alıp almadığını sorar. Laborant, Mine Hemşire'nin tahlil sonuçlarını alarak çıktığını söyler.

SORU 3 ____: Ayşe Hemşire, Mine Hemşire'nin tahlil sonuçlarını nereye götürdüğünü düşünmektedir?

RESİM 2 ____:

SORU 4 ____: Şimdi resimlere dikkatli bakarak (ilk üç resmi göstererek) çocuğun ne hayal ettiğini gösteren resmin seçeneğini (a ve b resimlerini göstererek) söyleyiniz.

HİKAYE 3 ____: Yıl sonunda, derslerinden çok düşük notlar alan Ahmet'in karnesine bakan annesi Ahmet'e " Ne kadar da başarılı bir öğrencisin! " der.

SORU 5 ____: Ahmet'in annesinin söylediği doğru mudur?

Ahmet'in annesi ne demek istemiştir?

HİKAYE 4 ____: Melek iş dönüşü, yolda gördüğü bir dilenci çocuğun ağladığını fark eder. Çocuğun ağlamasından çok etkilenen Melek, eve geldiğinde bu çocuktan eşine bahseder : "Küçük dilenci bir çocuk gördüm; gözlerinde dev dalgalar vardı."

SORU 6 ____: Melek, eşine çocuk ile ilgili ne anlatmak istemiştir?

HİKAYE 5 : Osman ve Zeynep, evli bir çifttir. Her hafta sonu, birlikte gezmeye gitmek isterler. Ancak, farklı yerlere gitmekten hoşlandıkları için, bu konuda sürekli tartışıp nereye gideceklerine karar veremezler. Osman, deniz kıyısına gidip balık tutmak ve mangal yapmaktan hoşlanmaktadır. Zeynep ise, alışveriş merkezlerinde gezmeyi ve sinemaya gitmeyi sevmektedir. Zeynep, Osman'ı mutlu etmek için çoğunlukla, deniz kıyısına gitmeyi kabul eder. Bu hafta sonu için ne yapacaklarını konuşurken, Osman Zeynep'e alışveriş merkezine gitmeyi teklif eder.

SORU 7 : Osman neden alışveriş merkezine gitmeyi istemiştir?

SORU 8 : Zeynep, Osman'ın bu teklifi karşısında nasıl hissetmiş olabilir?

Osman ve Zeynep evden çıkmak üzere hazırlanırlar. Osman arka odaya sobayı söndürmeye gider. Bu sırada Zeynep, unutmamak için araba anahtarını, Osman'ın anahtarı her zaman bıraktığı vestiyerden alarak çantasına koyar.

SORU 9 : Şu anda, Osman arabanın anahtarının nerede olduğunu düşünmektedir?

Evden çıkıp arabalarına binen Osman ve Zeynep, alışveriş merkezine gider. Arabayı park ettikten sonra alışveriş merkezine girerler. Zeynep, büyük bir keyifle gezerken, bir süre sonra Osman söylenmeye başlar. Kapalı yerlerde gezmekten hoşlanmayan Osman, Zeynep'in hala hevesle her dükkana girmek istemesi üzerine Zeynep'e "İnan hiç bu kadar eğlenmemiştim!" der.

SORU 10 : Osman'ın söylediği doğru mudur?

Osman neden böyle söylemiştir?

HİKAYE 6: Selim ve Ali bir dergide çalışan iki yazardır. Selim, uzun yıllardır yazarlık yapmaktadır ve işe yeni başlayan Ali'den daha deneyimlidir. Ali yazılarında sık sık hata yapar. Bu nedenle Selim, Ali'nin yazılarını sürekli kontrol eder. Akşam müdürle yapacakları toplantıdan önce, Selim Ali'nin yazısını kontrol etmiş ve her zaman olduğu gibi birçok hata bulmuştur. Bu durumla ilgili olarak Ali'ye dönerek : “Yine kusursuz bir iş çıkarmışsın!” der.

SORU 11 : Selim'in söylediği doğru mudur?

Selim neden böyle söylemiştir?

Selim düzeltmeleri yaptıktan sonra, tüm yazıları masasının üstünde bırakarak odadan ayrılır. Ali, yazılara herhangi bir zarar gelmemesi için, hepsini bir dosyaya koyarak kendi çekmecesine kaldırır.

SORU 12 : Şu anda Selim, yazıların nerede olduğunu düşünmektedir?

Toplantı saati geldiğinde Ali ve Selim müdürün odasına gider. Müdür toplantı boyunca yazarlıkla ilgili konuşur. Bir yazarın her zaman yaratıcı olması gerektiğini söyler. Her yazının, yepyeni bir eser olduğunu açıklar ve şöyle der: “Sizler birer bebek dünyaya getiriyorsunuz!”

SORU 13 : Müdür burada ne anlatmak istemiştir?

Toplantı bittikten sonra herkes odadan çıkar. Selim Ali'ye Orhan'ın odasına gideceğini söyler ve Ali'nin yanından ayrılır. Ali, Selim ile birlikte paylaştıkları odasına vardığında, oda telefonu çalar. Arayan kişi Selim'in karısıdır. Ali'ye, Selim'in bir an önce eve gelmesi gerektiğini, çok önemli olduğunu söyler ve telefonu kapatır. Ali telaşla Selim'e haber vermek ister. Bu sırada Selim Orhan'ın odasındadır. Karısının

Ali ile konuştuğundan habersiz olarak karısını arar. Hemen eve gitmesi gerektiğini öğrenen Selim apar topar iş yerinden ayrılır ve evine gitmek üzere yola çıkar.

SORU 14 : Ali, Selim'in nerede olduğunu düşünmektedir?

HİKAYE 7: Canan, bayramda bir arada olmak için bütün akrabalarını evinde yemeğe davet eder. Canan'ın o kadar kalabalığa yetecek miktarda yemek yapması mümkün olmayacağından, her gelen kendi evinde pişirdiği bir çeşit yemeği getirir. Yemekten sonra bulaşıkları yıkayan Canan'a kuzeni Merve yardım eder. İki bayan, yapılan yemeklerin ne kadar lezzetli olduğundan bahsederken; Canan, bilmeden, Merve'nin getirmiş olduğu " karnıyarık " yemeğini kast ederek: " Ama o karnıyarığı kim yaptıysa o kadar yağlı yapmış ki görüntüsü bile midemi bulandırdı! " der.

SORU 15 : Bu hikayede söylememesi gereken bir şeyi söyleyen kimse var mı?

Söylememesi gereken bir şeyi söyleyen kimdir?

Canan'ın söylediği neden söylenmemesi gereken bir şeydir?

SORU 16 : Merve nasıl hissetmiş olmalıdır?

CEVAP SÜTUNU VE PUANLAMA

1		
2		
3		
4		
5		
6		
7		
8		
9		
10		
11		
12		
13		
14		
15		
16		
		DEZİKÖ TOPLAM

(Uygulayıcı tarafından doldurulacaktır.)

**EK-14: ÇALIŞMA 1- DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK VE LABORATUVAR ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU KARAR
FORMU**

**DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK VE LABORATUVAR ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU**

Etik Kurul Üyeleri

Prof.Dr.A.Arzu SAYINER
Prof.Dr.Tunç ALKIN
Prof.Dr.Mustafa SEÇİL
Doç.Dr.M.Hakan ÖZDEMİR
Doç.Dr.Vesile ÖZTÜRK
Doç.Dr.Murat DUMAN
Doç.Dr.Güven ASLAN
Doç.Dr.Servet AKAR
Yard.Doç.Dr.Murat ÖRMEN
Öğr.Gör.Uzm.Dr.Ahmet Can BİLGİN
Yunus KARSLI

Etik Kurul Sekreteri
Hatice İĞCİ

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,

Etik Kurulumuzun 23 Temmuz 2009 tarih ve 23/17/2009 no.lu toplantısında; 92/2009 Protokol numaralı Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü Öğretim Üyelerinden Prof.Dr.Köksal ALPTEKİN'in proje yöneticisi ve Banu DEĞİRMENCİOĞLU'nun sorumlusu olduğu, **"GDNF/BDNF gen polimorfizmleri ve şizofrenideki bilişsel bozulma ile ilişkisi"** isimli projenin uygulanmasında etik açıdan sakınca yoktur.

Katılanların oy birliği ile karar verilmiştir.

Bilgilerinizi ve gereğini arz ederim.

Prof. Dr.A.Arzu SAYINER
Klinik ve Laboratuvar Araştırmaları
Etik Kurul Başkanı

Tel: 0232 412 22 54

EK-15: ÇALIŞMA 2- BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR FORMU

BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR FORMU

Şizofreni; düşünce, algı, duygu, hareket ve davranış bozukluklarına yol açabilecek ruhsal bir bozukluktur. Şizofreninin toplumda yaşam boyu görülme sıklığı yaklaşık %1'dir. Şizofreni hastalarında bilişsel işlev bozuklukları sık olarak gözlenmektedir. Bu bilişsel bozuklukların nedenleri ve gidişatı henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Bu araştırmada, bu bilişsel bozulmaların zaman içerisinde nasıl bir değişme gösterdiğinin açığa kavuşturulması amaçlanmaktadır.

Bu araştırmaya tanı almış 70 şizofreni hastası gönüllü olarak alınacaktır.

Bu çalışmada size sözel öğrenme ve bellek, sözel akıcılık, yürütücü işlevler ve dikkati ölçmeye yönelik nörobilişsel testlerden: Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi, Kontrollü Kelime Çağrışım Testi, Wisconsin Kart Eşleme Testi, Stroop Testi, İşitsel Üçlü Sessiz Harf Sıralaması, WAIS-R Görsel Üretim alt testi, Sayı Dizisi alt testi ve Sayı Sembol alt testi, Sözel Akıcılık Testi ve Dokuz Eylül Zihin Teorisi Ölçeği uygulanacaktır. Tüm testlerin tamamlanması yaklaşık olarak 1 saat alacaktır. Zaman içerisinde bu işlevlerde nasıl bir değişim olduğunu karşılaştırabilmek için, daha önceden gönüllü olarak katıldığınız "GDNF/BDNF Gen Polimorfizmleri ve Şizofrenideki Bilişsel Bozulmalar ile İlişkisi" isimli çalışmadaki test skorlarınızla, bu çalışmadan alacağınız test skorları karşılaştırılacaktır. Bu çalışmada size herhangi bir ilaç verilmeyecek ve görmekte olduğunuz tedavi değiştirilmeyecektir. Bu testlerin sizin üzerinizde hiçbir etkisi olmayacaktır.

Yapılan çalışma şu anda size veya ailenize bir tanı hizmeti vermeyebilir, ancak uzun vadede hastalığınızla ilgili elde edilebilecek sonuçlar etkilenmiş kişi ve ailelere yeni tedavi yöntemleri ve koruyucu önlemlerin geliştirilmesi amaçlı yarar sağlayabilecektir. Bu çalışmada yer aldığınız süre içerisinde kayıtlarınızın yanı sıra ilişkili sağlık kayıtlarınız kesinlikle gizli kalacaktır. Bununla birlikte kayıtlarınız kurumun yerel etik kurul komitesine ve Sağlık Bakanlığı'na açık olacaktır. Hassas olabileceğiniz kişisel bilgileriniz yalnızca araştırma amacıyla toplanacak ve işlenecektir. Bu araştırmanın sonuçları yalnızca bilimsel amaçlarla kullanılacak, herhangi bir yayın ve raporda kullanılırken bu yayında isminiz kullanılmayacak ve veriler izlenerek size ulaşılamayacaktır. Araştırma sonuçlarının bunun dışında başka bir amaç için kullanılması kesinlikle söz konusu değildir. Bu çalışma sırasında uygulanacak testlerin ve araştırma ile ilgili gerçekleştirilecek diğer işlemlerin masrafları size veya güvencesi altında bulunduğunuz resmi ya da özel hiçbir kurum veya kuruluşa ödetilmeyecektir.

Bu çalışmanın tümüne ya da bir kısmına katılmayı reddetme ya da araştırma başladıktan sonra devam etmeme hakkına sahipsiniz. Bu çalışmaya katılmanız veya başladıktan sonra herhangi bir safhasında ayrılmanız daha sonraki tıbbi bakımınızı etkilemeyecektir. Araştırmacı da gönüllünün kendi rızasına bakmadan, gereklilik ortaya çıkarsa olguyu araştırma dışı bırakabilir.

Hastanın/Gönüllünün beyanı:

..... tarafından “Şizofrenide Bilişsel ve Sosyal Bilişsel Bozulma: 4 Yıllık İzlem Çalışması” isimli bir araştırmanın yapılacağı bana belirtildi. Araştırmanın amacı ve uygulanma biçimi ile verdiğim bilgiler ile ilgili gizliliğin sağlanacağı konusunda yeterli açıklama yapıldı. Araştırma sırasında temas kuracağım telefon numarası verildi. İstediğim zaman kendisiyle temasa geçebilirim. İstediğim zaman araştırmadan çekilebileceğimi biliyorum. Araştırmaya katılmamam veya katılıp daha sonra araştırmadan çekilmem durumunda tedavi ve tetkiklerimin bundan etkilenmeyeceği belirtildi. Bu araştırmaya baskı ve zorlama olmaksızın kendi gönüllü olurumla katılmayı kabul ediyorum.

Hastanın/Gönüllünün:

Adı:..... Soyadı:..... Tarih:

İmza:

Hastanın Veli/Vasinin:

Adı:..... Soyadı:..... Tarih:

İmza:

Olur Alma İşlemine Başından Sonuna Kadar Tanıklık Eden Kuruluş Görevlisinin

Adı:..... Soyadı:..... Tarih:

İmza:

Araştırma Yapan Araştırmacının

Adı:..... Soyadı:.....

Tel:.....

Tarih:....../....../.....

**EK-16: ÇALIŞMA 2- DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSEL
OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU**

**DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURUL KARARI**

ETİK KOMİSYONUN ADI	DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
AÇIK ADRES	Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı 2. Kat İnciraltı-İZMİR
TELEFON	0 232 412 22 54-0 232 412 22 58
FAKS	0 232 412 22 43
E-POSTA	etikkurul@deu.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	DOSYA NO:	1266-GOA
	ARAŞTIRMA	UZMANLIK TEZİ ☐ AKADEMİK AMAÇLI ☐
	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Şizofrenide Bilişsel ve Sosyal Bilişsel Bozulma: 4 Yıllık İzlem Çalışması
	ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU	-
	SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI/ADI/SOYADI ve UZMANLIK ALANI	Prof.Dr.Köksal ALPTEKİN Psikiyatri A.D
	DESTEKLEYİCİ VE AÇIK ADRESİ	-
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ VE ADRESİ	-
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒ ÇOK MERKEZLİ ☐

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	Mevcut		Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
	ARAŞTIRMA İLE İLGİLİ LİTERATÜR	Mevcut		Türkçe ☐	İngilizce ☒	Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	Mevcut		Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU	Mevcut		Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐

KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2014/02-25	Tarih: 09.01.2014			
	Prof.Dr.Köksal ALPTEKİN'in sorumlusu olduğu "Şizofrenide Bilişsel ve Sosyal Bilişsel Bozulma: 4 Yıllık İzlem Çalışması" isimli klinik araştırmaya ait başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, isimli klinik araştırmaya ait başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, etik açıdan çalışmanın gerçekleştirilmesinin uygun olduğuna oy birliği ile karar verilmiştir.				
ETİK KURUL BİLGİLERİ					
ÇALIŞMA ESASI	Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu İşleyiş Yönergesi İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu				
ETİK KURUL ÜYELERİ					
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsi yet	Araştırma ile ilişkili mi?	İmza
Prof.Dr.Banu ÖNVURAL (Başkan)	Tıbbi Biyokimya	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı	Kadın	E ☐ H ☒	
Prof.Dr.Ş.Reyhan UÇKU (Başkan Yardımcısı)	Halk Sağlığı	DEU Tıp Fakültesi Halk Sağlığı A.D.	Kadın	E ☐ H ☒	
Prof.Dr.Nejat SARIOSMANOĞLU	Kalp Damar Cerrahisi	DEU Tıp Fakültesi Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı	Erkek	E ☐ H ☒	
Prof.Dr.Ece BÖBER	Pediyatrik Endokrinoloji	DEU Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	Kadın	E ☐ H ☒	
Prof.Dr.Hüseyin BASKIN	Mikrobiyoloji	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı	Erkek	E ☐ H ☒	
Prof.Dr.Vesile ÖZTÜRK	Nöroloji	DEU Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐ H ☒	
Prof.Dr.Bilgin CÖMERT	İç Hastalıkları (Yoğun Bakım B.D)	DEU Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı	Erkek	E ☐ H ☒	
Prof.Dr.Mukaddes GÜNELİ	Tıbbi Farmakoloji	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐ H ☒	
Prof.Dr.Ayşe Aydan ÖZKÜTÜK	Mikrobiyoloji	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐ H ☒	
Prof.Dr.Nihal GELECEK	Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon	DEU Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Yüksek Okulu	Kadın	E ☐ H ☒	
Doç.Dr.Işıl TEKME	Histoloji ve Embriyoloji	DEU Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐ H ☒	
Doç.Dr.Müge KIRAY	Fizyoloji	DEU Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐ H ☒	
Doç.Dr.Şeyda Seren İNTEPELER	Hemşirelik Yönetimi	DEU Hemşirelik Fakültesi Hemşirelik Yönetimi A.D	Kadın	E ☐ H ☒	
Uzm.Dr.Ahmet Can BİLGİN	Hukuk	DEU Tıp Tarihi ve Etik A.D	Erkek	E ☐ H ☒	
İhsan ÇELİKDEMİR	Sağlık mensubu olmayan üye	75. Yıl Özel İlköğretim Okulu Müdür Yrd.	Erkek	E ☐ H ☒	

EK-16: TEZ İLE İLGİLİ YAYINLAR

1)



Schizophrenia Research
Volume 153, Supplement 1, April 2014, Page S121



Poster Session

SUNDAY POSTER SESSION

Poster #S90 RELATIONSHIP OF KREMEN1 GENE VARIATION WITH SYMPTOMATOLOGY AND COGNITIVE FUNCTIONING IN SCHIZOPHRENIA

Banu Değirmencioğlu, Dua Özsoylu, Güneş Can, Çiğdem Eresen Yazıcıoğlu, Berna Binnur Akdede, Köksal Alptekin

Show more ▾

+ Add to Mendeley Share Cite

[https://doi.org/10.1016/S0920-9964\(14\)70369-X](https://doi.org/10.1016/S0920-9964(14)70369-X)

[Get rights and content](#)

2)



Schizophrenia Research
Volume 153, Supplement 1, April 2014, Page S239



Poster Session

MONDAY POSTER SESSION

Poster #M136 INVESTIGATION OF THE RELATIONSHIP BETWEEN SCHIZOPHRENIA AND KREMEN1 GENE

Dua Özsoylu, Banu Değirmencioğlu, Çiğdem Eresen Yazıcıoğlu, Köksal Alptekin

Show more ▾

+ Add to Mendeley Share Cite

[https://doi.org/10.1016/S0920-9964\(14\)70686-3](https://doi.org/10.1016/S0920-9964(14)70686-3)

[Get rights and content](#)

3)



Schizophrenia Research
Volume 153, Supplement 1, April 2014, Page S138



Poster Session
SUNDAY POSTER SESSION

**Poster #S136 RELATION OF RGS4 GENE
WITH SCHIZOPHRENIA**

Emre Gulsu, Çigdem Eresen Yazicioğlu, Sefa Kızıldağ, Banu Değirmencioğlu, Serhat Taslıca, Koksal Alptekin

[Show more](#) ▾

[+](#) Add to Mendeley [🔗](#) Share [📄](#) Cite

[https://doi.org/10.1016/S0920-9964\(14\)70415-3](https://doi.org/10.1016/S0920-9964(14)70415-3) [Get rights and content](#)

4)



Schizophrenia Research
Volume 153, Supplement 1, April 2014, Page S303



Poster Session
TUESDAY POSTER SESSION

**Poster #T39 AN ASSOCIATION STUDY OF
RGS4 POLYMORPHISMS WITH CLINICAL
AND NEUROCOGNITIVE PROFILES OF
SCHIZOPHRENIA PATIENTS**

Güneş Can, Emre Gulsu, Banu Değirmencioğlu, Ahmet Topuzoğlu, Çigdem Eresen Yazicioğlu, Berna Binnur Akdede, Koksal Alptekin

[Show more](#) ▾

[+](#) Add to Mendeley [🔗](#) Share [📄](#) Cite

[https://doi.org/10.1016/S0920-9964\(14\)70856-4](https://doi.org/10.1016/S0920-9964(14)70856-4) [Get rights and content](#)

5)



Advanced

User Guide

Search

Save

Email

Send to

Display options

[Turk Psikiyatri Derg. Fall 2018;29\(3\):193-201.](#)

[The Validity and Reliability Study of the Dokuz Eylül Theory of Mind Index (DEZİKÖ) in Patients with Schizophrenia]

[Article in Turkish]

Banu Değirmencioğlu

Köksal Alptekin, Berna Binnur Akdede, Nur Erdil, Ahmet Aktener, Atıl Mantar, Halis Ulaş

PMID: 30260465

Free article

FULL TEXT LINKS

FULL TEXT
English & Turkish

ACTIONS

Cite

Favorites

SHARE



PAGE NAVIGATION

[Title & authors](#)

[Abstract](#)

[Similar articles](#)

[Cited by](#)

[Publication types](#)

[MeSH terms](#)

[Related information](#)

[LinkOut - more resources](#)

Abstract

Objective: Although a lack of a comprehensive theory of mind (ToM) index has been indicated frequently in studies of schizophrenia spectrum disorders, there is no valid and reliable index to assess ToM, which represents the ability to attribute mental states to other people. The purpose of this study is to examine the validity and reliability of the "Dokuz Eylül Theory of Mind Index" (DEZİKÖ) in healthy volunteers and in patients with schizophrenia, which is the first Turkish-language ToM index, developed using examples in the ToM literature.

Method: The study sample consisted of a total of 286 participants, including 89 patients with schizophrenia who had been diagnosed by DSM-IV and 197 healthy volunteers. Sociodemographic data form and DEZİKÖ were administered to all participants. Empathic Skill Index-B Form (EBÖ-B) and Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) were administered to the patients.

Results: In healthy volunteers, internal consistency coefficient of DEZİKÖ was 0.64; inter-rater reliability was 0.99 ($p < 0.0001$) and test-retest reliability was 0.90 ($p < 0.01$). The patient group had a positive significant correlation between DEZİKÖ and EBÖ-B ($r = 0.43$, $p < 0.05$). Furthermore, it was shown that healthy volunteers and patients with schizophrenia can be distinguished by using DEZİKÖ ($t(285) = 8.74$, $p < 0.01$). The results of factor analysis with principal components analysis in the healthy volunteer group verified that DEZİKÖ has 3 factor groups.

Conclusion: These findings indicated that DEZİKÖ, the first ToM index in the Turkish language, has acceptable validity and reliability values in healthy volunteers and in patients with schizophrenia.

ÖZGEÇMİŞ



BANU DEĞİRMENCİOĞLU

Kişisel Bilgiler

İletişim Bilgileri

İletişim Adresi

Telefon

E-posta

İnternet Sayfası

Öğrenim Bilgileri

01 Ekim 2008 - Şu Anda (13 yıl 3 ay)
Doktora, Doktora, DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ, TÜRKİYE
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ, SINIRBİLİMLER ANABİLİM DALI

12 Ağustos 2004 - 12 Ağustos 2008 (4 yıl 1 ay)
Yüksek Lisans, Tezli Program, DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ, TÜRKİYE
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ, SINIRBİLİMLER ANABİLİM DALI
Tez Başlığı: İlk kez geliştirilecek olan dokuz eylül zihin teorisi ölçeğinin (DEZTÖ) geçerlik ve güvenirlik çalışması
Tez Konusu: Bu çalışmanın amacı, literatürde kullanılmış örneklerinden hareketle geliştirilmiş "Dokuz Eylül Zihin Teorisi Ölçeği"nin sağlıklı gönüllüler ve şizofreni hastalarında geçerlik ve güvenirliğini saptamaktır.
Tarih: 2008

Tez Danışmanı: KÖKSAL ALPTEKİN
Diploma Numarası

16 Haziran 1999 - 16 Haziran 2003 (4 yıl 1 ay)
Lisans, Anadal/Normal Öğretim, HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ, TÜRKİYE
EDEBİYAT FAKÜLTESİ, PSİKOLOJİ BÖLÜMÜ
Diploma Numarası

01 Eylül 1991 - 01 Haziran 1999 (7 yıl 10 ay)
MİLLÎ EĞİTİM BAKANLIĞI İL MİLLÎ EĞİTİM MÜDÜRLÜKLERİ VE OKULLAR MUĞLA İLİNDEKİ OKULLAR İL MERKEZİNDEKİ OKULLAR MUĞLA ANADOLU LİSESİ, TÜRKİYE

Deneysel / İşyeri Bilgileri

01 Ekim 2018 - 01 Ocak 2019 (4 ay) (Yarı Zamanlı)
ÖĞRETİM GÖREVLİSİ, ÖĞRETİM GÖREVLİSİ, İZMİR KATİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ

01 Ekim 2016 - 01 Haziran 2017 (9 ay) (Yarı Zamanlı)
ÖĞRETİM GÖREVLİSİ, ÖĞRETİM GÖREVLİSİ, DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ

01 Ekim 2013 - Şu Anda (8 yıl 3 ay) (Yarı Zamanlı)
ÖĞRETİM GÖREVLİSİ, ÖĞRETİM GÖREVLİSİ, İZMİR EKONOMİ ÜNİVERSİTESİ

01 Eylül 2008 - 01 Aralık 2012 (4 yıl 4 ay) (Tam Zamanlı)
PSİKOLOG, ENDER ÖZEL EĞİTİM VE REHABİLİTASYON MERKEZİ

01 Ocak 2005 - 01 Haziran 2008 (3 yıl 6 ay) (Tam Zamanlı)
PSİKOLOG, ADLİ YARGI KURULUŞLARI AİLE MAHKEMELERİ KARŞIYAKA 1. AİLE MAHKEMESİ

01 Eylül 2003 - 01 Aralık 2004 (1 yıl 4 ay) (Tam Zamanlı)
PSİKOLOG, ENDER ÖZEL EĞİTİM VE REHABİLİTASYON MERKEZİ

Yabancı Dil Bilgileri

İNGİLİZCE (Okuma: İyi, Yazma: İyi, Konuşma: İyi)

Bilimsel Teknolojik Faaliyet Alanları

Bilimsel Teknolojik Faaliyet Alanı Bilgileri

Sosyal ve Beşeri Bilimler -- Psikoloji -- Uygulamalı Psikoloji

Ar-Ge Yetkinlik

Kitaplar

B. DEĞİRMENCİOĞLU, Beyin Gelişiminde Beyin Görüntüleme Çalışmaları, K. M. KILIÇ [Editörler], Beyin Gelişimi, ISBN: 978-625-417-366-0, TÜRKİYE: Nobel, 31 Aralık 2021, Kitapta Bölüm.

B. DEĞİRMENCİOĞLU, Nöropsikolojik Değerlendirme, K. M. KILIÇ [Editörler], Beyin Gelişimi, ISBN: 978-625-417-366-0, TÜRKİYE: Nobel, 31 Aralık 2021, Kitapta Bölüm.

Makaleler

B. DEĞİRMENCİOĞLU, The Validity and Reliability Study of The Dokuz Eylül Theory of Mind Index (DEZİKÖ) in Patients with Schizophrenia, TURK PSIKIYATRI DERGISI, 2017, 1300-2163, 29, 3, 193-201.

Bildiriler

B. DEĞİRMENCİOĞLU, AN ASSOCIATION STUDY OF RGS4 POLYMORPHISMS WITH CLINICAL AND NEUROCOGNITIVE PROFILES OF SCHIZOPHRENIA PATIENTS., Poster Sunumu, 4TH SCHIZOPHRENIA INTERNATIONAL RESEARCH SOCIETY CONFERENCE, 04 Nisan 2013, 04 Nisan 2013, 153, 1, 303 - 303.

B. DEĞİRMENCİOĞLU, INVESTIGATION OF THE RELATIONSHIP BETWEEN SCHIZOPHRENIA AND KREMEN1 GENE., Poster Sunumu, 4TH SCHIZOPHRENIA INTERNATIONAL RESEARCH SOCIETY CONFERENCE, 04 Nisan 2013, 04 Nisan 2013, 153, 1, 239 - 239.

B. DEĞİRMENCİOĞLU, RELATION OF RGS4 GENE WITH SCHIZOPHRENIA., Poster Sunumu, 4TH SCHIZOPHRENIA INTERNATIONAL RESEARCH SOCIETY CONFERENCE, 04 Nisan 2013, 04 Nisan 2013, 153, 1, 138 - 138.

B. DEĞİRMENCİOĞLU, RELATIONSHIP OF KREMEN1 GENE VARIATION WITH SYMPTOMATOLOGY AND COGNITIVE FUNCTIONING IN SCHIZOPHRENIA., Poster Sunumu, 4TH SCHIZOPHRENIA INTERNATIONAL RESEARCH SOCIETY CONFERENCE, 04 Nisan 2013, 04 Nisan 2013, 153, 1, 121 - 121.

B. DEĞİRMENCİOĞLU, SYMPTOMATIC REMISSION IN SCHIZOPHRENIA: RELATION OF COGNITIVE FUNCTIONS AND CLINICAL FEATURES., Poster Sunumu, 3RD SCHIZOPHRENIA INTERNATIONAL RESEARCH SOCIETY CONFERENCE, 06 Nisan 2012, 06 Nisan 2012, 136, 1, 235 - 235.

B. DEĞİRMENCİOĞLU, ŞİZOFRENİDE ZİHİN TEORİSİ BOZUKLUĞUNUN DÜŞÜNCE-DİL BOZUKLUĞU İLE İLİŞKİSİ, Poster Sunumu, 47. ULUSAL PSİKİYATRİ KONGRESİ, 26 Ekim 2011, 26 Ekim 2011.

TÜBİTAK Burs ve Destekleri

Proje Bilgileri

111K233, Yönerge Temelli Korku Koşullaması Etkileri: Farklı Uyarıcı Modaliteleriyle Travma Beklentisinin Ediniminin ve Söndürülmesinin Sahip Olunan Kişilik Özellikleri Temelinde İncelenmesi, 1001 - Araştırma, Burslu, Sonuçlandı, ARDEB, SOBAG - Sosyal Ve Beşeri Bilimler Araştırma Destek Grubu, Projeye Katılma/Aynılma Tarihleri: 01.04.2012 - 01.04.2013, Proje Başlangıç/Bitiş Tarihleri: 01.10.2011 - 01.04.2013.

111K258, Korku Belleğinin Geri Gelmesinin Girişimsel Olmayan Tekniklerle Önlenmesinde Uyarıcı Modalitesi Etkilerinin İncelenmesi, 3501 - Kariyer, Burslu, Sonuçlandı, ARDEB, SOBAG - Sosyal Ve Beşeri Bilimler Araştırma Destek Grubu, Projeye Katılma/Aynılma Tarihleri: 01.04.2013 - 30.09.2013, Proje Başlangıç/Bitiş Tarihleri: 01.11.2011 - 01.11.2013.

Panelistlik/İzleyicilik/Raportörlük Sayısı

Hakemlik/Panelistlik/Dış Danışmanlık Sayısı	ARDEB/BİDEB 0	TEYDEB 0	Toplam 0
İzleyicilik/Danışmanlık Sayısı	ARDEB/BİDEB 0	TEYDEB 0	Toplam 0
Raportörlük Sayısı	ARDEB/BİDEB 0	TEYDEB 0	Toplam 0